

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N° 477

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

KHAFIF, René, Albert,

né le 5 Janvier 1934, à Héliopolis

Le Caire (EGYPTE)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUMEURS MELANIQUES

aspects biologiques et cliniques

Président : M.A. SICARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : KHAFIF,

Prénoms : René, Albert

Date de soutenance :

N° d'ordre :



1

KHAFIF, René Albert
Les tumeurs mélaniques aspects biolo-
giques et cliniques
Paris Dact. In 4° - 127 Pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

KHAFIF, René, Albert
Les tumeurs mélaniques aspects bio-
logiques et cliniques
Paris Dact. In 4° - 127 Pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

KHAFIF, René, Albert
Les tumeurs mélaniques aspects bio-
logiques et cliniques
Paris Dact. In 4° - 127 Pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

KHAFIF, René, Albert
Les tumeurs mélaniques aspects bio-
logiques et cliniques
Paris Dact. In 4° - 127 Pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

KHAFIF, René, Albert,

né le 5 Janvier 1934, à Héliopolis

Le Caire (EGYPTE)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES TUMEURS MELANIQUES

aspects biologiques et cliniques

Président : M.A. SICARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

DOCTORAT EN MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE

PAR

M. RICHARD, Docteur en Médecine,

sur le sujet

La Cécité nocturne

Présentée et soutenue publiquement le :

10 Mars 1890, à l'Académie de Médecine de Paris.

LES JURY PRÉSIDENTS :

M. RICHARD, Docteur en Médecine,

Président du Jury.

Examinateur : M. RICHARD, Docteur en Médecine,

Président du Jury.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	N . . .
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N . . .
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.	MM.
Anatomie. { CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie. { JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique { GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie DEBAIN (J.)
Anesthésiologie. VOURC'H (G.)	Parasitologie. { BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie. { NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale { BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale. { DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie exotique SCHNEIDER (J.)
Biologie médicale. BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Pathologie expérimentale { GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Carcinologie. { DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie médicale. { AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie. DUPERRAT (B.)	
Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD (G.)	
Embryologie. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	
Hématologie { BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	
Histologie. { COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	
Hydrologie CORNET (A.)	
Hygiène. { BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)	
Maladies infectieuses { BASTIN (R.) DUPONT (V.)	
Médecine légale. { DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)	
Médecine du travail. ALBAHARY (C.)	
Neuro-chirurgie. DAVID (M.)	
Neurologie. LHERMITTE (F.)	
Obstétrique { GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)	
Ophthalmologie { BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)	

	MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
Pharmacologie	ROSSIER (A.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	COUGEROT (L.), m. conf.

	MM.
Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.)
	CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)
	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LÉGER (L.)
	OLIVIER (C.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (F.)
	ROUX (M.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)
	HAGORNEAU (J.), pr. s. ch.
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{les} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{les} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

C'est avec un plaisir immense et un sentiment de gratitude que je dédie cette thèse à tous ceux qui m'ont aidé, qui ont contribué à rendre possible la réalisation de mon désir le plus cher : être médecin.

A mes parents qui n'ont reculé devant aucun
sacrifice, tant matériel que sentimental ;

A ma femme qui, par son appui moral incessant,
rend possible la poursuite de ma spécialisation ;

A tous mes maîtres, tant à l'Université de Montpellier qu'à l'Université de Paris qui ont essayé de me communiquer, en cinq ans, ce qu'ils ont acquis aux prix d'une vie de travail, d'expérience clinique et d'expérimentation.

I N T R O D U C T I O N .

Bien rares sont les sujets médicaux comportant une telle imbrication entre leurs divers aspects, biologique, biochimique, histologique et clinique. L'étude de chacun de ces aspects est d'une importance majeure pour la compréhension des mélanomes.

D'autre part, rares sont les sujets comportant autant d'inconnues et, en étudiant les mélanomes, on ne peut s'empêcher de penser que c'est peut-être dans l'unedo ces inconnues que réside la solution de tout le problème des mélanomes, peut-être même le début de la solution du problème du cancer en général.

Il est toutefois surprenant de constater l'énorme dispersion des différents aspects du problème dans les ouvrages publiés et la paucité des revues embrassant l'ensemble du problème sous ses divers aspects dans un même article, un même monographie ou un même livre. On est surpris d'apprendre le nombre de chirurgiens, dermatologues ou autres médecins traitant des naevi des mélanomes, qui ignorent différents aspects du problème.

C'est en partant de ces pensées que m'est venue l'idée d'écrire un thèse sur les mélanomes. Mon expérience personnelle dans ce domaine est négligeable et sans valeur aucune, puisque tous les cas que j'ai vu traiter datent de moins de deux ans. Des six cas que j'ai vu traiter, trois seulement sont vivants sans trace de tumeur après résection large et évidemment élective (prophylactique) des ganglions régionaux ; l'un est encore vivant avec récurrences locales après désarticulation interscapulothoracique et ont succombé à des métastases généralisées, après résection large et évidemment ganglionnaire thérapeutique.

Donc cette thèse n'est malheureusement pas le fruit d'études expérimentales ou d'expériences cliniques personnelles ou suivies de près. C'est une revue collective des ouvrages parus sur la pathologie et l'aspect clinique des mélanomes au cours des 20 ou 25 dernières années. La bibliographie citée est loin d'embrasser tout ce qui a été écrit sur les mélanomes et n'a même pas la prétention d'inclure tous les articles essentiels. Elle ne comporte que ceux qui ont été étudiés et utilisés comme référence pour la rédaction de cette thèse.

Il me faut présenter plusieurs excuses avant de soutenir cette thèse. La première a trait à l'absence presque totale de bibliographie française et à la non utilisation de matériel français dans sa composition. Il est certain que des travaux au moins aussi importants ont été entrepris et effectués en France. Il m'a été malheureusement impossible d'utiliser ces éléments car, aux Etats-Unis (où cette thèse a été préparée) il est pratiquement impossible d'avoir accès aux revues médicales françaises. C'est pourquoi je n'ai utilisé que des ouvrages américains.

Je voudrais également m'excuser pour la confusion apparente de certains paragraphes ou chapitres et pour les contradictions apparentes entre divers paragraphes. Mais cette confusion, ces contradictions ne sont que le résultat des dilemmes posés par les mélanomes et de la diversité des hypothèses avancées pour expliquer les problèmes soulevés.

1 - HISTORIQUE

Les tumeurs pigmentaires étaient probablement connues avant Hippocrate. Toutefois, la première description d'un *nævus* est attribuée à Hippocrate. Dupuytren fut le premier à reconnaître et à décrire. "La Mélanose" comme une entité clinique, au début du XIX^{ème} siècle, alors que Laennec lui, a été le premier à attirer l'attention du public médical sur l'importance des "lésions mélanotiques", dans un rapport présenté à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris, en 1806.

En 1820, Novis et Stourbridge, en Angleterre, présentèrent un cas de mélanose qu'ils attribuèrent à une infection fongique. Ce n'est qu'en 1833 que Carswell et Cullen, à Edimbourg, reconnurent l'affection en tant que tumeur et l'appelèrent "MELANOME".

En 1858, dans un traité sur les "Cancers mélanotiques", Pemberton décrit l'aspect clinique des lésions primaires dans la peau et ailleurs (mâchoire inférieure, testicules, vagin et rectum) et des métastases hépatiques et autres. Il rapporta déjà à cette date 25 cas dont l'un fut soumis à une résection radicale avec évidemment ganglionnaire inguinal en continuité.

En 1865, Paget rapporta 25 cas, dont 18 furent traités chirurgicalement et sur lesquels cinq survécurent plus de quatre ans. Et déjà à cette date, il décrit "la multiplicité des formations mélanoides secondaires" et l'importance des naevi précurseurs des mélanomes".

Les termes utilisés dans le passé pour définir les mélanomes sont nombreux :

Laennec, 1805	-	Mélanose
Broschet, 1821		Dégénérescence noire
Walther, 1839		Fungus Momatodes
Jogel, 1847		Tumeur mélanotique
Paget, 1863		Cancer mélanoido
Alibert, 1861		Cancer mélané
Jurine 1861		Cancer anthracine
Kaposi, 1895		Mélanosarcome
Unna, 1896		Naevocarcinomes

Quelques-uns de ces termes sont encore en usage de nos jours. Cependant, le terme de "mélanome" proposé par Carswell en 1833 (ou encore "mélanome malin") est aujourd'hui universellement admis pour désigner les tumeurs pigmentaires malignes.

2 - FREQUENCE ET PRONOSTIC GENERAL

Les mélanomes sont des tumeurs relativement rares et Mc.Donald, en étudiant l'incidence de ces tumeurs sur la population du Connecticut dans son ensemble pour les années 1935-1946, établit une moyenne de 2 cas sur 100.000 habitants. D'autres auteurs, étudiant l'incidence de cette affection dans les forces armées (où les sujets sont plus jeunes) arrivent à un chiffre de 0,82 pour 10.000 individus.

Par rapport aux autres cancers, Pack et Livingston comptent environ 2% de toutes les tumeurs malignes examinées au "Memorial Cancer Institute" à New York; et 20% par rapport aux cancers cutanés. Fodger compte environ 1% (20 cas sur 2.274 cancers connus comme étant des mélanomes et Ackermann les évalue à 3% seulement des cancers cutanés. Donc ce sont là en réalité des tumeurs bien rares.

D'autre part, les mélanomes ont pendant longtemps été considérés comme les tumeurs les plus malignes qui soient et de nombreux médecins gardent encore aujourd'hui cette conviction. Trois raisons essentielles expliquent cette conviction erronée :

- Présence relativement fréquente des mélanomes chez des sujets jeunes, par rapport aux autres cancers ;
- Evolution habituellement rapide et pénible, une fois que des métastases généralisées sont établies ;
- L'aspect terrifiant des sujets atteints, au dernier stage de leur maladie: nombreuses métastases généralisées et visibles à l'oeil nu, cet aspect expliquant l'emploi de l'expression : " Mort noire " encore souvent entendue.

Cependant, le pronostic des mélanomes n'est pas aussi sombre que certains le laissent supposer, et des pourcentages de guérison allant jusqu'à 50 ou 40% sont rapportés par de nombreux auteurs ayant de grandes séries. Ces pourcentages sont nettement supérieurs à ceux rapportés pour le cancer de l'estomac (5 à 10%) ou du pancréas, ou encore pour les leucémies.

Les résultats acquis dépendent toutefois d'une compréhension et d'une connaissance étendues du problème, et d'une thérapeutique précoce et radicale d'emblée.

- C H A P I T R E I -

BIOCHIMIE DE LA MELANINE ET MELANOGENESE

La biochimie de la mélanine, comme beaucoup d'autres aspects du problème des mélanomes, fait l'objet de grandes controverses et plusieurs points restent encore à élucider.

I - DEFINITION

Tout d'abord, qu'est-ce que la mélanine ? Le seul point sur lequel tout le monde soit d'accord est que la mélanine est un pigment. Plusieurs propriétés ont été avancées pour définir la mélanine : couleur, lieu et mode de formation, état moléculaire, nature du chromogène, propriétés physiques ou chimiques, et enfin composition. Mais, toutefois la combinaison des propriétés selon laquelle les différents chercheurs établissent leurs critères de ce qu'est la mélanine, varie énormément.

En demeurant dans le vague, on peut définir la mélanine comme étant un pigment non caroténoïde et non-hémique qui a comme base chimique élémentaire une formule dérivant des phénylalanines et qui se forme à l'état naturel chez l'homme, dans certaines cellules dendritiques spécialisées, appelées "mélanocytes".

II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1 - Couleur

La couleur de la mélanine est considéré comme l'un de ses traits

caractéristiques essentiels. Le terme même de "mélanine" est dérivé du Grec "Melos" qui veut dire "noir". Toutefois, la mélanine peut avoir n'importe quelle couleur allant du jaune clair au noir absolu, en passant par toutes les gammes de l'orange, de l'ocre, du marron clair ou foncé et du bleu.

Certains auteurs ont essayé de définir la mélanine par son spectre d'absorption (Zwicky et Abnassy, Bloch et Schaaf, Daniel et Merkelblack, Becker et Andrews, Florence, Young) ou son spectre de réflexion (Gardner et Macadam). Mais même ceci n'est pas valable puisque le mode d'absorption de la mélanine est compliqué par son état colloïdal et par les substances auxquelles elle est intimement associée à l'état naturel.

Il est donc évident que la couleur, tant du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif, ne peut pas servir de critère pour définir la mélanine.

2 - Etat moléculaire

Les substances formées in vivo et désignées sous le nom de "mélanine" sont en général agglomérées sous forme de grains cytoplasmiques réguliers. Par contre, les mélanines synthétisées in vitro ont été décrites à l'état dispersé, ainsi que les mélanines fabriquées dans les tissus au contact de la dihydroxyphénylalanine.

3 - Solubilité

Les grains de mélanine naturelle sont en général insolubles dans l'eau et les solvants organiques habituels. Certains chercheurs ont toutefois démontré leur solubilité dans l'alcool (Bloch et Schaaf,) dans les diamino-éthylènes (Loa), dans les acides et les alcalis. Greenstein a même démontré la solubilité dans l'eau de la mélanine de mélanome transplanté de souris.

4 - Propriétés chimiques

La mélanine est un réducteur puissant, capable de réduire les sels d'argent, d'or, et le tétr oxyde d'osmium. Elle est activement décolorée par l'eau oxygénée (point important pour la différenciation des colorants à base de fuschine). Elle est également décolorée par les permanganates et les bichromates.

III - COMPOSITION

La composition de la mélanine naturelle n'a jamais été démontrée avec certitude, à cause de trois facteurs :

- impossibilité de séparer la mélanine naturelle des protides cellulaires auxquels elle est combinée.
- la quantité minime présente dans les tissus
- et enfin le fait que la mélanine naturelle est relativement insoluble et n'est pas une substance cristallisée.

La mélanine est formée de longues chaînes hydro-carbonées et azotées, contenant presque toujours du soufre. Elle semble être de la famille des pyrocatecholes et est toujours combinée, à l'état naturel, avec des protides plus ou moins complexes.

J.P. Groenstein, en 1940, étudiant les mélanomes transplantés de souris, trouva la plupart des mélanines de ces tumeurs combinées sous forme de pseudoglobulines hydrosolubles. Dans un premier temps, Groenstein étudia la composition chimique de ces protides. Desséchées, elles constituent 2,5 à 4 % du poids de la tumeur et contiennent :

- 15 % d'azote
- 1,6 % de soufre
- 2,6 % de cystine et cystéine
- 2 % de méthionine
- 2,7 de tyrosine
- 1 % de tryptophane.

Le poids moléculaire de ces protides est de 20.000 et plus, et leur dialyse ne réussit pas à en séparer la mélanine.

Dans un deuxième temps, Greenstein réussit à séparer la mélanine de sa matrice protéique en traitant les pseudoglobulines mélaniques avec de la pancréatine en présence de CO_3HNa pendant trente jours à 40°C . A la fin de cette période, il traita le produit de filtration et de dialyse par de l'acide acétique et obtint un précipité noir de polypeptides mélaniques (en partant de 4 grs de pseudo-globuline, il obtint 390 mgrs de polypeptides). Ces polypeptides, traités à l'acide chlorhydrique, donnèrent un résidu noir formé presque exclusivement de mélanine analogue à la mélanine préparée par synthèse.

J.A. Serra, en 1946, isola les mélanoprotides du cheval. Ces mélanoprotides sont très semblables aux pseudo-globulines décrites par Greenstein ; ils sont formés de protides et d'un pigment mélanique étroitement liés, liaison destructible uniquement par traitement prolongé à l'acide chlorhydrique.

IV - SYNTHESE

1 - Historique

Nos connaissances actuelles concernant la mélanogénèse marquent l'aboutissement de trois grandes périodes :

a - La découverte en 1895, par Bertrand et Bourquelot, de la tyrosinase chez les champignons.

b - La démonstration en 1917, par Bruno Bloch, de la DOPA-oxydase dans la peau humaine, et l'élucidation de certaines étapes intermédiaires dans la formation de la mélanine.

Dans la période 1920-1930, Raper étudia les réactions intermédiaires de la conversion de la tyrosine en mélanine par la tyrosinase dans cer-

taines plantes et vermiformes. Au cours de cette période, cependant, la présence de tyrosinase dans les tissus humains ne put être démontrée. Donc, à cette date, le problème se posait de la façon suivante :

- ou bien la mélanine est formée par la transformation de DOPA à l'aide d'une DOPA-oxydase démontrée par Bloch ;
- ou bien elle est formée par la transformation de tyrosine à l'aide d'une tyrosinase démontrée par Raper dans certains végétaux, mais non démontrée chez l'homme.

c - La troisième période fut marquée par la redécouverte, en 1943, de l'action de la tyrosinase, cette fois chez les mammifères, par Hogeboom et Adams. Elle marque le début de l'ère actuelle de l'étude des processus enzymatiques de la mélanogénèse.

En 1949, Greenstein, Lerner, Fitzpatrick, Calkins et Summerson, démontrèrent définitivement la présence de tyrosinase dans les mélanomes humains. Ce sont eux encore qui, plus tard, énoncèrent la possibilité de l'existence d'un enzyme unique : la TYROSINASE, qui catalyse la transformation de la tyrosine et de la DOPA. C'est alors qu'ils abandonnèrent le terme DOPA-oxydase. Ils démontrèrent que la DOPA-oxydase n'est pas nécessairement un enzyme spécifique, qu'elle n'a même pas besoin d'être une phénoloxydase et que la transformation de la DOPA en mélanine peut être catalysée par n'importe quel agent oxydant simple ; alors qu'en partant de tyrosine, il est impossible de produire de la mélanine sans tyrosinase.

En 1952, ces mêmes chercheurs démontrèrent la présence de tyrosinase dans les tissus de la peau humaine normale. Cette tyrosinase existerait, à l'état normal, sous forme inactive, mais pourrait être activée par radiation ultra-violette répétée.

2 - Substance d'origine et agent catalysant

Bruno Bloch, qui fut l'un des premiers chercheurs à étudier la mélanine, en faisait un produit d'oxydation de la DOPA par un enzyme spé-

cifique, qu'il appela DOPA-oxydase, dans les cellules de l'épiderme. Ceci ne fut jamais complètement admis car la DOPA est facilement oxydée en présence d'autres tissus - muscles, nerfs, leucocytes, etc. - et, d'autre part, plusieurs enzymes sont capables d'oxyder la DOPA.

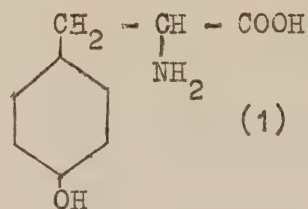
La théorie la plus communément acceptée aujourd'hui est celle qui a été énoncée par Lerner et Fitzpatrick, qui font dériver la mélanine de la tyrosine, par plusieurs réactions d'oxydation catalysées par un enzyme unique : la tyrosinase.

La tyrosine est un acide aminé très répandu chez l'homme et dans les règnes animal et végétal. La tyrosinase existerait dans certaines cellules spécialisées dans la formation de mélanine. Habituellement, la tyrosinase est présente sous forme inactive, mais elle peut être activée sous certaines conditions physiologiques et pathologiques.

3 - Etapes de la synthèse

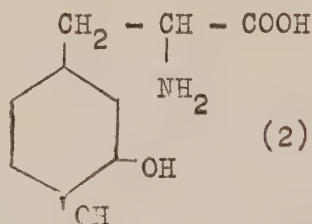
a - Tyrosine (4 hydroxyphénylalanine)

+ O₂ + tyrosinase
(réaction lente)



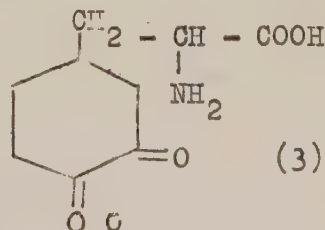
b - DOPA (3-4 dihydroxyphénylalanine)

- 2H + tyrosinase (DOPA oxy-
dase ?) (réaction rapide)



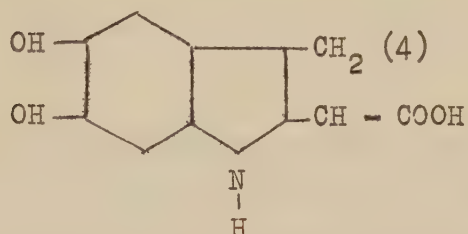
c - DOPA Quinone (3-4 dioxypyhenylalanine)

arrangement moléculaire
(réaction très rapide)



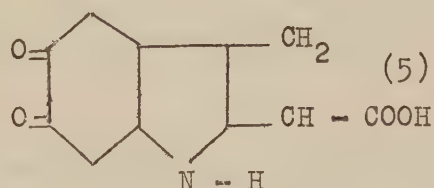
d - Hallochrome réduit (acide 5-6 dihydroxyhydroindol carboxylique)
(corps blanc)

- 2H
(réaction rapide)



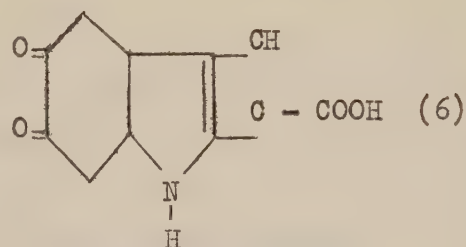
e - Hallochrome ou Dopachrome (quinone de 5-6) (corps rouge)

- 2H



f - Précurseurs de Mélanine (prémélanine)

+ ? O₂
polymérisation



g - Mélanine oxydée (noire)

La polymérisation des précurseurs de mélanine et leur association avec les protides cellulaires sont encore mal définies dans la mélanogénèse, mais ce sont probablement les différents protides dans les différents tissus, avec lesquels la mélanine s'unit, qui donnent le caractère individuel de chacun des différents mélanoprotides.

V - METABOLISME DE LA MELANINE

La mélanine une fois fabriquée, son évolution est l'une des quatre sui-

- (1) La plupart des réactions chimiques donnant naissance à la mélanine sont des réactions réversibles sous certaines conditions. Ceci est surtout vrai de la dernière série de réactions donnant naissance aux mélanines oxydées noires, à partir des prémélanines réduites, incolores.
- (2) La mélanine peut être éliminée à la surface cutanée, traversant progressivement l'épiderme puis étant éliminée avec la couche cornée de la peau. Ceci est surtout vrai et visible chez les Addisoniens et dans la peau des nègres. Le pigment met environ trois semaines pour passer de la couche basale de l'épiderme à la couche cornée, avant d'être éliminé. Dans certaines lésions, cependant, (taches café au lait ou taches de rousseur), le pigment demeure fixé indéfiniment.
- (3) La mélanine peut aussi être absorbée par les lymphatiques, passer dans la circulation générale, et être éliminée dans l'urine (causant de la mélanurie). Dans certains cas, on a réussi à retrouver la mélanine dans le foie, la rate et les tubules collecteurs des reins (ceci surtout chez les nègres).
- (4) La mélanine peut enfin être phagocytée. Ces phagocytes sont connus sous le nom de "mélanophages".

VI - FACTEURS REGULATEURS DE LA MELANOGENESE

Si on accepte la formule décrite plus haut pour la synthèse de la mélanine, il est évident que cette synthèse dépend de trois facteurs essentiels :

- Le substrat : tyrosine
- la diastase : tyrosinase
- l'oxygène moléculaire.

Donc, l'absence ou la modification de n'importe lequel de ces trois fac-

teurs diminuera la synthèse de la mélanine. Ex : l'absence de tyrosinase chez les albinos.

La réaction de ces substances est contrôlée, d'autre part, par plusieurs facteurs physico-chimiques et physiologiques qui sont capables de modifier la synthèse de la mélanine. Les facteurs physiologiques seront étudiés plus loin. Seuls, les facteurs physico-chimiques seront examinés ici.

1 - Température

In vitro, la température à laquelle les réactions sont effectuées est essentielle. Ces réactions sont lentes à 25°C ; elles deviennent de plus en plus rapides jusqu'à 50°C, température à laquelle la diastase est détruite.

La preuve de ce fait in vivo se trouve :

- dans l'hyperpigmentation relative des régions du pli du coude, de l'aisselle et de la paume des mains.
- dans l'hyperpigmentation des régions exposées à la chaleur pendant longtemps : ex - bouteille d'eau chaude.

2 - Potentiel d'oxydo-réduction

Le potentiel oxydo-réducteur du milieu où l'action de la tyrosinase doit s'effectuer est un des facteurs les plus importants de la biochimie de la mélanogénèse. Ce point fut accidentellement démontré par F.H.J. Figge, au cours d'expériences portant sur l'action de certains colorants sur la peau de crapauds et d'axolotls. Ces animaux sont pâles ou totalement incolores et leurs larves ont été laissées en contact avec des colorants ; en même temps, le colorant se décolore et ce n'est que lorsque tout le colorant a été détruit que les animaux développeront leurs pigments cutanés. Il a été démontré que ces colorants n'agissent pas directement sur les pigments cutanés. Pour exclure l'hypothèse d'une action indirecte de ces colorants par l'intermédiaire de

l'hypophyse, l'expérience fut répétée en utilisant des axolotls hypophysectomisés ; elle donna les mêmes résultats. C'est alors que surgit l'idée d'inhibition d'une action enzymatique par les colorants.

Ces mêmes colorants furent alors étudiés in vitro. Ils n'empêchèrent pas la DOPA réaction, mais empêchèrent totalement la formation de mélanine à partir de tyrosine. Donc ces colorants - qui furent par la suite démontrés comme étant de puissants agents d'oxydo-réduction - agissent en inhibant l'action de la tyrosinase, en modifiant le potentiel d'oxydo-réduction du milieu de réaction.

La tyrosinase n'est active qu'entre certaines limites de potentiel oxydo-réducteur, et son activité est à son maximum à un potentiel optimum. Ce potentiel optimum fut expérimentalement démontré comme étant identique au potentiel oxydo-réducteur du système Hallechrome réduit $\rightleftharpoons$ Hallochrome, lequel système est un produit intermédiaire de la formation de mélanine à partir de tyrosine. Tant que ce système persiste au sein de la réaction, la tyrosinase demeure active. Il existe d'autres systèmes oxydo-réducteurs dans la réaction de mélanogénèse. Par exemple : DOPA $\rightleftharpoons$ DOPA quinone qui a un potentiel suffisamment élevé pour inhiber totalement l'action de la tyrosinase. Mais la DOPA est très lentement transformée en quinone, laquelle est rapidement détruite, alors que l'Hallochrome réduit est rapidement transformé en Hallochrome, lequel persiste longtemps dans la réaction. Le système Hallechrome réduit $\rightleftharpoons$ Hallochrome demeure longtemps dans le milieu et domine donc le système DOPA $\rightleftharpoons$ DOPA quinone, maintenant ainsi le milieu de la réaction de mélanogénèse à un Ph optimum.

En fait, d'après Figge, les agents oxydants ou réducteurs qui inhibent la mélanogénèse n'agissent pas directement en empêchant l'action de la tyrosinase ou en modifiant le potentiel oxydo-réducteur du milieu par leur potentiel propre, mais agissent sur le système Hallechrome $\rightleftharpoons$ Hallochrome réduit, empêchant la persistance de ce système dans le milieu de la réaction et empêchant ainsi l'établissement du potentiel optimum pour l'action de la tyrosinase.

D'autre part, ces agents oxydo-réducteurs (Ex : acido ascorbique) peuvent agir directement sur la mélanine et la réduire en un produit incolore. (Applications : utilisation dans la maladie d'Addison ou en iontophorèse pour diminuer des pigmentations locales).

3 - Cuivre

Le cuivre est un élément essentiel dans la formule de la tyrosinase, et tout agent se combinant avec le cuivre diminuera la réaction de la mélanogénèse en détruisant la tyrosinase.

4 - Soufre et dérivés

Les corps les plus importants de ce groupe d'agents inhibiteurs sont les corps à radicaux sulfhydrile ($-SH$). Ex. : les Gluthation.

In vitro, il a été formellement démontré que le radical $-SH$ se combine au cuivre de la tyrosinase et empêche son action. De même, des extraits d'épiderme contenant des corps sulfhydriles diffusibles empêchent l'action de la tyrosinase.

Il est impossible de démontrer une réaction analogue in vivo. Mais l'hypothèse a été énoncée que, chez l'individu normal, les mélanocytes contiennent la tyrosine et la tyrosinase, mais que ceux-ci sont incapables de réagir à cause de la présence inhibitrice d'un groupement $-SH$. Certains agents physiques (rayons ultra-violet, rayons X, infra-rouges, inflammation) seraient capables d'oxyder ce groupement $-SH$ et, ainsi, libèreraient la tyrosinase.

D'autres corps à base de soufre inhibent l'action de la tyrosinase, probablement de la même manière. Ex :

- Du thiouracile, administré à un sujet avec mélanose généralisée et mélanurie, diminue la concentration des précurseurs de mélanine dans l'urine ;

- du B.A.L. (Dimercaptol), administré pendant longtemps, causa un blanchissement des cheveux.

5 - Composés à base de Parahydroxyphényles

Trois de ces composés ont le pouvoir d'inhiber l'action de la tyrosinase : hydroquinone, hydroquinone de monobenzylether et parahydroxypropiophénone. Les deux derniers ont été utilisés dans le traitement de certaines pigmentations cutanées.

VII - PROPRIETES CYTOCHIMIQUES DE LA MELANINE

1 - Les grains de pigment

Bien que la formule chimique de la mélanine (ou des mélanines) ne soit pas parfaitement connue, il est bien établi que ces pigments sont formés par la polymérisation des produits d'oxydation des polyphénols, qui se combinent ensuite avec les protides cellulaires. Ces "protides mélaniques" sont en général agglomérés sous forme de grains uniformes, habituellement de mêmes taille, contour et couleur et présents dans le cytoplasme cellulaire presque exclusivement.

Les mélanoblastes actifs et prolifératifs contiennent en général moins de grains pigmentés que les vieux mélanocytes non prolifératifs, ceci à cause des divisions cellulaires fréquentes qui provoquent une "dilution" du pigment. Dans les vieux mélanocytes, les grains sont habituellement groupés en aggrégats irréguliers, présents surtout dans les extensions dendritiques de la cellule.

2 - Activité enzymatique des grains de mélanine

Ces grains de mélanine furent isolés en 1945 par Hermann et Boss, par centrifugation lente et répétée des corps ciliaires d'oeil de boeuf désintégrés. Le résidu granulé obtenu fut ensuite centrifugé à 3.500 RPM pendant 30 minutes.

Les grains de mélanine ne sont pas un simple dépôt inerte de pigment dans le cytoplasme cellulaire. Ils possèdent trois activités enzymatiques bien définies : DOPA oxydase, cytochrome oxydase, déhydrogénase succinique, et probablement plusieurs autres.

3 - Synthèse intra-cellulaire des grains de mélanine

La synthèse intra-cellulaire de ces grains de mélanine est encore loin d'être élucidée. Nous savons que la mélanine est formée par l'action d'oxydases polyphénoliques sur un composé à base de phénylalanine ; nous savons aussi que le pigment à l'état naturel est étroitement lié aux protides cellulaires ; mais nous savons très peu de chose sur ce qui se passe entre temps.

D'après Groenstein, il existerait une sorte d'attraction inter-moléculaire entre la molécule protéique et le produit colloïdal formé par la polymérisation de la mélanine. Cette explication est très vague et un peu simpliste.

Sizer démontra l'activité diastasique de la tyrosinase sur certains protides (trypsine, pepsine, chymotrypsine, caséine, Zinc Insuline) qui contiennent un groupement tyrosile. D'autres protides (albumine, fibrinogène, γ -globuline) sont oxydées par la tyrosinase uniquement, après l'action de trypsine cristallisée (qui libérerait le groupement tyrosile présent dans ces corps).

D'après Sizer, dans les mélanocytes ces protides sont soumis à l'action de la tyrosinase, donnant ainsi naissance à un substrat ("matrice protéique") sur lequel la polymérisation des précurseurs de mélanine peut s'effectuer d'une façon organisée et précise pour former les particules de pigments mélaniques submicroscopiques. Ces particules s'unissent ensuite d'une façon bien définie (bien qu'elle soit mal comprise), union analogue à celle qui donne naissance aux mitochondries et qui, ici, donne naissance aux grains de mélanine uniformes et identiques, visibles au microscope.

Ce mécanisme expliquerait la sélectivité de la cellule qui forme la mélanine ; le cytoplasme d'autres cellules qui contiendraient de la tyrosine et la tyrosinase manquerait de protides à groupement tyrosile et serait donc incapable de former le substrat nécessaire à la formation des grains de pigment. Ceci expliquerait aussi la liaison étroite qui existe entre mélanine et protide, et l'uniformité dans la taille, la forme et la couleur des grains de mélanine.

Tout ceci est évidemment très vague et reste encore hypothétique. Pour la plus grande part cela date de plus de cinq ans. J'ai été incapable de trouver quoi que ce soit dans les ouvrages récents qui permette de mettre à jour ces notions ou d'éclaircir un peu les nombreuses ombres qui couvrent la question de la mélanogénèse.

VIII - COMPARAISON ENTRE L'ACTIVITE DE LA TYROSINASE ET

LA MELANOGENESE A L'ETAT PHYSIOLOGIQUE ET DANS

LES TUMEURS PIGMENTAIRES.

Le but de toute recherche biochimique concernant les néoplasmes est de différencier certains facteurs biochimiques (Ex. : enzymes) dans les cellules normales et dans les cellules malignes, de déterminer la différence dans la qualité, la quantité ou l'activité, différence qui permettrait d'indiquer la pathogénèse, du néoplasme et d'orienter le traitement.

L'étude des mélanomes se prête admirablement à ceci, à cause de l'action indispensable de la tyrosinase dans la formation du pigment qui caractérise la tumeur.

Fitzpatrick étudia la présence et l'activité de la tyrosinase dans différents tissus normaux et pathologiques, à l'aide de deux techniques.

a - Etude histochimique - Démonstration ~~histologique~~ de la formation du pigment dans des tissus fixés, au contact de la tyrosine (Fig. I).

b - Etude biochimique - Démonstration de l'activité de la tyrosinase dans différents tissus par la mesure de l'oxygène utilisé au cours de la combinaison de ces tissus avec de la tyrosine (Fig. II).

Il démontra les faits suivants :

- 1 - La peau humaine normale est inactive. Mais, lorsqu'elle est irradiée, elle acquiert une activité tyrosinase définie. Cette inactivité à l'état naturel n'est pas due aux groupements sulfhydriles car les inhibiteurs de ce groupement ne modifient en aucun cas les résultats.
- 2 - Les névi pigmentés présentent une activité variable ; presque nulle dans les naevidermiques, cette activité augmente avec la quantité de tissu mélanocytaire marginal (dermo-épidermique). Cependant, elle demeure très légère, même dans les naevi dermo-épidermiques purs.
- 3 - Dans les mélanomes, la tyrosinase est extrêmement active et on détecte une utilisation considérable d'oxygène par ces tissus mis en contact avec la tyrosine.
- 4 - Tout autre néoplasme, cutané ou autre, est complètement dénué d'activité tyrosinase.

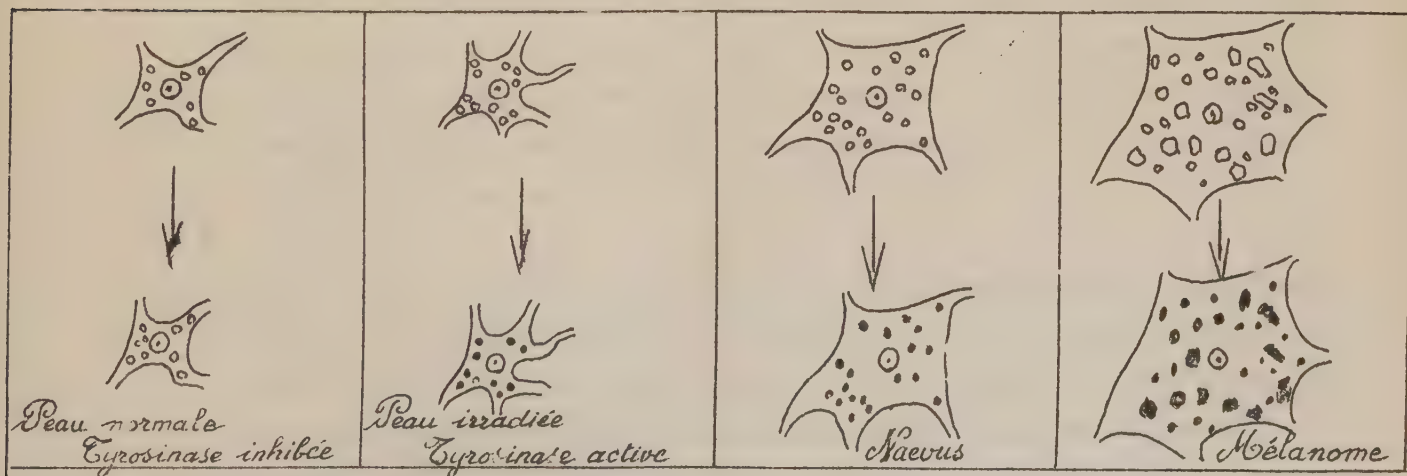


Fig. 1

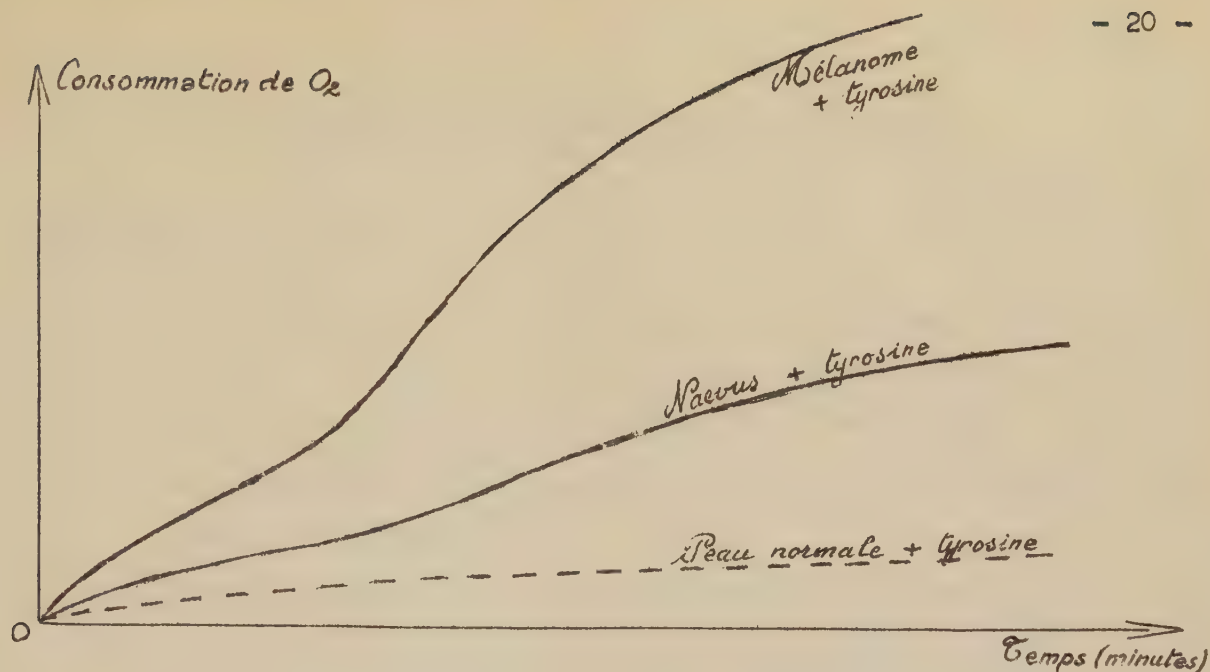


Fig. II

Il est donc évident que la présence d'une tyrosinase active chez l'homme, en dehors des cas de production physiologique de mélanine et en dehors d'activations artificielles (hormones ou irradiation), est un signe de malignité des mélanocytes.

De nombreuses recherches sont en cours à l'heure actuelle pour :

- 1 - Permettre l'utilisation de ces techniques histo-chimiques et bio-chimiques dans le diagnostic différentiel des mélanomes avec les naevi d'une part, et avec les autres tumeurs cutanées et indifférenciées (fibro-sarcomes, lympho-sarcomes, etc.) d'autre part, surtout dans le cas des mélanomes incolores.
- 2 - Clarifier le mécanisme d'activation et d'inactivation de la tyrosinase. L'identification de l'inhibiteur (ou des inhibiteurs) naturel (s) de la tyrosinase pouvant être un grand pas en avant vers le développement d'une thérapeutique spécifique des tumeurs les plus malignes de l'homme.

IX - CONTROLE ENDOCRINIEN DE LA MELANOGENESE

1 - Historique et études expérimentales

Il suffit de passer en revue quelques-uns des nombreux phénomènes pigmentaires chez l'homme ou l'animal pour marquer l'importance des facteurs hormonaux dans la mélanogénèse. Ainsi par exemple :

- la pigmentation de la grossesse, de la maladie d'Addison ou de l'hyperthyroïdisme ;
- la dépigmentation du panhypopituitarisme ;
- l'effet de l'administration des oestrogènes, ou le fait que les eunuques sont habituellement plus résistants aux facteurs déterminant une pigmentation de l'individu normal (soloil, rayons ultra-violet) ;
- la pigmentation provoquée expérimentalement par l'application locale d'oestrogènes ;
- la modification de la pigmentation des plumes de poussin, provoquée par l'administration d'extraits thyroïdiens ou d'oestrogènes.

L'hypophyse est la glande endocrine la plus importante dans le contrôle de la mélanogénèse. P.E. Smith, en 1916, fut le premier à démontrer ce fait en effectuant une hypophysectomie chez la grenouille, qui eut pour résultat une décoloration de la peau.

En 1922, Hogben et Winton confirmèrent les résultats de cette expérience en réussissant à faire réapparaître la pigmentation de ces grenouilles hypophysectomisées par l'injection d'extraits hypophysaires.

A.B. Burch, en 1936, poursuivit cette expérimentation, en étudiant l'effet de la destruction du lobe intermédiaire seulement de l'hypophyse chez l'embryon d'"*Hyla regilla*". Les batraciens qui se développèrent par la suite étaient tous les albinos. Houssoy et Ungar, en

1924, démontrèrent la présence d'intormédine dans l'hypophyse de 22 espèces de vertébrés y compris l'Homo sapiens. Toutefois, il leur fut impossible de démontrer l'origine de l'hormone dans tous ces cas (lobe ant. intermédiaire ou post.)

2 - Nature de l'intormédine ou M.S.H. (mélanophore stimulating hormone)

Depuis que l'existence d'une hormone mélanogénétique a été établie de grandes controverses furent soulevées quant à la nature de cette hormone. Dittus démontra en 1935, en Allemagne, l'apparition des mêmes effets que ceux causés par le M.S.H., après injection d'A.C.T.H. à des grenouilles. Dès lors, la question suivante se pose : La M.S.H. est-elle une hormone séparée, ou est-ce une partie de l'A.C.T.H.

Brink démontra un parallélisme parfait entre l'action d'une préparation purifiée d'A.C.T.H. sur les mélanophores et son action adrénocorticotrophique. Boll démontra de son côté qu'il existait un rapport constant entre les activités M.S.H. et A.C.T.H. de plusieurs préparations purifiées d'A.C.T.H.

Plusieurs théories ont été énoncées pour expliquer ces constatations. Deux d'entre elles méritent d'être retenues :

- L'effet M.S.H. des préparations d'A.C.T.H. serait dû à une contamination inévitable des préparations d'A.C.T.H.
- Cet effet peut être dû à une similitude chimique des deux corps.

Un autre groupe d'auteurs, par contre, font de la M.S.H. une hormone séparée.

Roinhardt et ses co-équipiers ne constatent aucun rapport entre l'action mélanophorotrophique et l'action adrénocorticotrophique des préparations d'A.C.T.H. purifiées qu'ils obtiennent de l'hypophyse du mouton. Lerner et Lee isolent, à partir de la poudre du lobe postérieur d'une hypophyse de cochon, une préparation homogène possédant presque uniquement des propriétés chromatophorotropiques de cette poudre. Ils

établirent même une liste des acides aminés présents dans cette préparation. Bengoy et Purvis, Porath et Al arrivèrent au même résultat. Toutefois les formules chimiques énoncées par ces auteurs sont différentes. Cela s'explique par l'emploi d'animaux différents, de différents modes de préparation et de purification des extraits.

Par ailleurs, ces auteurs expliquent les difficultés rencontrées par les chercheurs du premier groupe par :

- l'utilisation du lobe antérieur de l'hypophyse seulement, qui contient essentiellement de l'A.C.T.H.
- la difficulté qu'il y a à séparer les deux hormones, à cause de la similitude de leurs formules chimiques et de leurs propriétés : les deux sont solubles, stables à la chaleur, résistantes à la pepsine, mais non à la trypsine.

En conclusion, on peut dire que la nature exacte de l'hormone libérée par l'hypophyse et qui est capable de stimuler la mélanogénèse ou les mouvements des mélanophores chez les animaux inférieurs, est encore inconnue. Il est fort possible que deux principes aient une activité mélanophorotrope :

- l'A.C.T.H., dont ce serait une activité intrinsèque ;
- la M.S.H. qui est l'hormone mélanophorotrope propre, mais qui n'a aucune activité adrénocorticotrope.

3 - Rôle de l'hypophyse dans la pigmentation chez l'homme

La présence d'une substance mélanophorotrope dans l'urine de l'homme normal a été démontrée pour la première fois par Ehrhardt, en 1927. Konsuloff démontra une augmentation de cette substance chez la parturiente. Donc, chez l'homme comme chez l'animal, il existe une hormone agissant sur les mélanophores.

La première étude clinique de l'action de la M.S.H. fut présentée par Fournier, Cervino et Conti, qui réussirent à repigmenter les zones de dépigmentation de huit sujets sur onze atteints de vitiligo, et ceci

avec d'autant plus de succès quand l'injection est faite dans la zone dépigmentée. Hensch , Kondall et Sprague, d'autre part, signalèrent une pigmentation anormale chez des sujets ayant subi un traitement prolongé à l'A.C.T.H.

Plus tard, en 1951, Subman réussit même à démontrer la présence de M.S.H. dans le sang de sujets atteints de la maladie d'Addison, de tumeurs hypophysaires, ou de parturientes : trois conditions habituellement associées à une hyperpigmentation. Il démontra également la présence de M.S.H. dans divers états de "STRESS" : chirurgie, traumatismes, électrochocs, etc.

Johnson et Hogberg fournirent les corollaires des démonstrations de Subman en démontrant une dépigmentation au cours de traitement à la cortisone (qui freine la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H.).

Le taux de M.S.H. sanguin ou urinaire est mesuré par détermination photométrique de l'obscurcissement de la peau isolée de grenouilles, soumises à l'action des préparations à étudier.

Lerner et ses co-chercheurs étudièrent l'effet de la M.S.H. administrée à 9 sujets (parmi lesquels se trouvaient quelques volontaires normaux) dans des conditions bien déterminées. Quatre constatations importantes furent faites :

- aucun sujet ne présentait de changement dans le nombre d'éosinophiles sanguins ou dans le taux des 17 cétostéroïdes urinaires ; donc les préparations utilisées ne contenaient pas d'A.-C.T.H. ou d'activité adrénocorticotrophique.
- 1 - 4 % seulement de l'hormone se retrouvent dans l'urine ; donc les dosages urinaires n'ont pas de signification.
- au bout d'un certain temps, une pigmentation des téguments et des muqueuses est apparue. Les naevi présents devinrent plus foncés et de nouveaux naevi apparurent.

Les effets de l'hormone peuvent être inhibés par des quantités minimales d'adrénaline ou de noradrénaline.

Il ne fut pas possible de déceler chez l'homme une action mélanophorotropique de l'hormone analogue à celle causée chez les animaux inférieurs. Toutefois, ce même facteur qui, chez l'animal inférieur, provoque des mouvements des mélanophores avec dispersion des granules de pigment et expansion, provoquera chez l'homme un accroissement de la formation de mélanine par les mélanocytes de la peau. Lerner distingue à ce propos deux polypeptides différents constituant l'intermédiine :

- α M.S.H. à action mélanophorotropique
- β M.S.H. à action mélanogénétique.

4 - Mode d'action de l'hormone

Le mode d'action de la M.S.H. est encore inconnu. Deux théories principales sont toutefois à l'étude :

- action directe de la M.S.H. sur la synthèse de la mélanine par les mélanocytes (Fostvedt) ;
- action de la M.S.H. sur la glutathion (oxydation du groupement - SH) et libération de la tyrosinase (Kohn).

5 - Rapport entre M.S.H. et mélanomes

Toolan réussit à implanter des mélanomes humains chez un rat quand ce dernier y est préparé par des injections de M.S.H. Lerner et Schizume rapportèrent un accroissement du taux de M.S.H. urinaire chez trois sujets sur six atteints de mélanomes. Deutsche et Moscon signalent le même phénomène chez trois sujets sur trois. Il est fortement probable qu'il existe une certaine relation, M.S.H. et mélanomes ; d'ailleurs plusieurs rapports sur la transformation maligne de naevi pigmentés au cours de la grossesse ont été présentés, or, nous savons que la grossesse est invariablement accompagnée d'une élévation de M.S.H.

Cependant, le rapport exact entre M.S.H. et mélanomes n'est pas connu.

6 - Autres hormones à action mélanophorotrope

a - Stéroïdes génitaux - Ces hormones ont probablement une certaine action :

- la progestérone fonce la peau de grenouille in vitro ;
- pigmentation par application locale d'oestrogène au cobaye ;
- pigmentation cutanée de sujets à insuffisance hépatique (ne détruisant pas les oestrogènes) (Whitlock) ;
- pigmentation par application locale de testostérone sur les testicules d'un écureuil (L.J. Wells)

b - Extraits thyroïdiens - L'hyperpigmentation de l'hyperthyroïdisme et la pâleur du myxoedème sont bien connues. Certaines études expérimentales viennent ainsi étayer cette constatation.

La seule hypothèse avancée pour expliquer cela est que l'élévation du métabolisme de base, avec accroissement de l'oxydation en général, provoque un accroissement de l'oxydation de la tyrosine.

X - CONTROLE NEUROGENIQUE DE LA MELANOGENESE

En étudiant l'histogénèse du mélanocyte et son origine neuroectodermique probable, il n'est pas surprenant de constater l'existence d'un contrôle neurogénique.

- 96 % des cas de neurofibromatose de Recklinghausen sont associés à des macules ou taches café au lait ;
- la section des nerfs sympathiques chez le poisson provoque une pigmentation de la région dénervée ; cette pigmentation s'atténue avec régénération des nerfs. D'autre part, l'excitation faradique de ces nerfs intacts provoque un blanchissement de la région innervée par les nerfs excités.

- plusieurs constatations chimiques viennent étayer l'hypothèse qui fait du vitiligo une hyperactivité des terminaisons sympathiques périphériques.

Nos connaissances en ce qui concerne le contrôle neurogénique de la mélanogénèse sont encore plus vagues que celles concernant le contrôle endocrinien.

En fait, on peut conclure que toutes nos connaissances concernant la biologie de la mélanine et la physiologie de la mélanogénèse sont encore très confuses. De grands progrès ont été réalisés en ce qui concerne la synthèse chimique et catalytique de la mélanine ; mais de nombreux problèmes restent encore à résoudre dans le domaine de la synthèse cytochimique du grain de pigment mélanique ainsi que de la composition du pigment.

Une fois ce problème élucidé, il serait alors facile de définir la mélanine et d'étudier ses propriétés physicochimiques. Plus importante encore du point de vue clinique, l'élucidation des facteurs endocriniens et de leur rôle dans la mélanogénèse et la genèse des tumeurs pigmentaires reste à réaliser.

L'élucidation de ces problèmes ouvrirait la voie à la solution de nombreux problèmes dermatologiques et peut-être même à la compréhension de l'une des affections les plus malignes qui soit : le mélanome.

- C H A P I T R E I I -

HISTOLOGIE ET ORIGINE DES MELANOCYTES.

Bien que l'existence dans la peau de cellules capables de fabriquer des pigments soit bien connue et admise, la cytologie, l'origine et l'histo-physiologie de ces cellules font l'objet de grandes controverses.

Bloch, Pack, Miescher, Ormsby et d'autres auteurs nient l'existence de cellules spécialisées et maintiennent que les cellules de la couche basale de l'épiderme sont celles qui fabriquent la mélanine et que ces mêmes cellules, sous l'action de certains stimulus, peuvent développer des dendrites.

Masson, Becker et d'autres soutiennent la théorie que les cellules dendritiques de l'épiderme sont des cellules spécifiques qui ont leur origine dans la plaque neurale primitive, tout comme chez les animaux inférieurs.

Par ailleurs, Masson insiste sur le fait que les cellules épidermiques de la couche basale sont incapables de "fabriquer" de la mélanine.

I - NOMENCLATURE

Il n'existe pas de terme universellement admis pour définir la cellule capable de fabriquer la mélanine. Bloch appelait ces cellules "mélanoblastes", les différenciant ainsi des cellules qui contiennent de la mélanine sans être capables de la synthétiser. Il appelle ces dernières "chromatophores". Le terme "mélanoblaste" est encore largement utilisé, mais c'est

là une mauvaise appellation, car le suffixe "blaste" est généralement utilisé pour définir une cellule jeune qui n'a pas encore terminé son évolution vers l'état de cellule adulte.

Les termes suivants sont préférables :

- mélanocyte, pour indiquer la cellule adulte à pouvoir mélanogénétique ;
- mélanophago, pour indiquer la cellule qui phagocyte la mélanine et la transporte ;
- mélanophore, pour indiquer la cellule pigmentée des animaux inférieurs, capable de mouvement propre.

Fitzpatrick préfère les termes descriptifs suivants : mélanodendrocyte ou mélanogénocyte.

II - PROPRIETES CYTOLOGIQUES DU MELANOCYTE

1 - Aspect cytologique

Le mélanocyte est une cellule ovoïde ou étoilée à ramifications dendritiques multiples, située à la jonction dermo-épidermique de la peau et se projetant sur la couche basale de l'épiderme. Le nombre de ces cellules varie suivant la région de peau étudiée, mais n'est pas fonction de la couleur de cette peau. Le corps cellulaire est toujours logé le long de l'assise basilaire de l'épithélium malpighien, en contact avec la membrane basale et toujours au-dessous d'elle. Plus petits que les cellules basilaire, les mélanocytes occupent l'espace compris entre les bases de deux cellules basilaire.

Les cellules sont en général étoilées et trapues, parfois ovoïdes. Leurs projections filiformes, ramifiées, naissent aux angles de la cellule et cheminent entre les cellules épidermiques, donnant des branches plus ou moins longues et à directions variables. Ces ramifications

peuvent s'étendre jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épithélium malpighien, formant une sorte de réseau autour des cellules polygonales de l'épiderme. Les ramifications des mélanocytes sont telles qu'aucune cellule basale ne leur échappe.

Sur des coupes bien fixées, le corps cellulaire est turgescent, le cytoplasme est clair et homogène, sauf pour quelques vacuoles lipidiques. Il est transparent et légèrement acidophile.

Pour les distinguer des cellules malpighiennes qu'elles pigmentent, on a appelé ces cellules "Cellules claires" (Masson).

Le noyau est également turgescent et situé au-dessous du niveau de la couche basale de l'épiderme ; il est généralement perpendiculaire à cette couche. Il peut être sphérique ou ovoïde, parfois même encoché ou double.

2 - Etudes expérimentales

a - Mélanocyte non pigmenté - La cellule claire à dendrite de Masson a été décrite chez l'homme par Roehl dès 1884. Médawar, en 1941, et Billingham en 1949, démontrèrent la présence de ces cellules dendritiques dans l'épiderme isolé de peau humaine blanche. Enfin, Becker Jr., Fitzpatrick et Montgomery, en 1952, confirmèrent leur présence.

Ces cellules sont invisibles sans coloration. Elles sont toutefois facilement colorées par le bleu de méthylène, les sels d'argent ou d'or et la DOPA. Elles ne sont pas délimitées par de la mélanine, mais en contiennent quelques grains, proportionnellement à la couleur de la peau. Inactivées, elles ont une réaction négative au contact de la tyrosine et leurs grains de mélanine n'augmentent pas.

Certains auteurs ont décrit des cellules dendritiques à caractère identiques dans les couches superficielles de l'épiderme dans les espaces intercellulaires et le terme de "cellules de Langerhans" leur fut attribué. Becker, Fitzpatrick et Montgomery réussirent à plusieurs reprises à

démontrer que ces cellules de Langerhans sont identiques aux mélanocytes de la couche basale ; et, en étudiant des coupes sagittales successives de peau humaine, ils indiquèrent même que ces cellules de Langerhans sont en réalité dans la couche basale même de l'épiderme et paraissent être dans l'épiderme à cause d'artefacts de fixation.

- Projection des couches profondes à celle étudiée au microscope, ces couches ayant des papilles dermiques de profondeur variable, provoquant ainsi la projection de leur couche basale et des mélanocytes sur les couches superficielles de l'épiderme de la couche étudiée.
- Plissement des différentes épaisseurs de la coupe (très fréquent au cours du processus d'imprégnation aux sels d'or).

Une autre hypothèse avancée par P. Masson pour expliquer la présence des cellules de Langerhans dans les couches superficielles de l'épiderme, fait de ces cellules des mélanocytes en voie de dégénérescence et d'élimination. Ce serait là l'évolution et le mode d'élimination des mélanocytes. Le nombre de mélanocytes dans la couche basale demeure cependant constant, car cette élimination serait compensée par une multiplication par division cellulaire continue de ces cellules. La division cellulaire, d'après Masson, Pinkus, Billingham et d'autres, est une division mitotique. Elle ne s'accompagne pas de rétraction des dendrites.

b - Mélanocytes activés - (Activation par le thorium X - Becker, Fitzpatrick et Montgomery). Ces mélanocytes diffèrent essentiellement des précédentes par le fait qu'elles possèdent une activité tyrosinase incontestée et produisent de la mélanine au contact de la tyrosine. Cette propriété est propre aux cellules dendritiques de la couche basale seule, et n'appartient à aucune autre cellule de l'épiderme ou du derme de la peau activée.

Le nombre de mélanocytes est augmenté dans la couche basale après activation et la formation active de mélanine commence à se manifester trois jours plus tard pour atteindre son apogée au 14ème ou au 16ème jour. Jusqu'à ce moment, le pigment est uniquement présent dans les mélanocytes et la coloration des couches superficielles n'est due qu'aux dendrites de ces

mélanocytes. A la troisième semaine après l'activation, le pigment commence à apparaître dans les couches superficielles de l'épiderme et sa concentration dans les mélanocytes diminue, pour disparaître complètement au 39ème jour. En même temps, les mélanophages font leur apparition dans le derme. Cependant, les modes de transfert des grains de mélanine du mélanocyte aux mélanophages ne sont pas bien déterminés.

III - DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE

L'origine du mélanocyte est un point encore très discuté et les différentes théories sur ce sujet seront exposées ultérieurement.

Nous présenterons seulement ici le développement du mélanocyte à partir de son apparition dans la peau de l'embryon. La peau des nègres se prête admirablement à cette étude puisque cette peau, blanche chez le fœtus, n'atteint son degré de coloration définitive qu'à la 8ème semaine de vie extrautérine.

Zimmermann et Cornbleet furent les premiers, en 1947, à entreprendre une telle étude. Ils étudièrent la peau de fœtus d'âges divers, résultant de 50 avortements de sujets nègres à différents stades de la grossesse.

La première cellule dendritique à caractère argentaïne fut identifiée dans un fœtus de 2 mois et demi (mesurant 9 cm,6). A ce stade, ces cellules sont peu nombreuses et situées le long de l'assise basilaire. Elles sont petites, ovoïdes ou fusiformes et à dendrites courts. Leur cytoplasme est clair et contient quelques grains de prémélanine. L'axe de ces cellules est parallèle à la couche basale. Aucun semblant de transition cellulaire ne fut décelé entre ces cellules et les cellules épithéliales habituelles, à aucun stade embryonnaire.

Au 4ème mois de vie intrautérine, les dendrites deviennent plus nombreux, longs et ramifiés. Le mélanoblaste mesure environ 100 μ et présente de nombreux grains argentaïnes à la périphérie de son cytoplasme et dans ses dendrites. On peut déjà observer quelques grains de mélanine.

Au 5ème mois, des branches secondaires commencent à apparaître sur les dendrites qui deviennent de plus en plus ramifiés et complexes. Ces branches se mettent en contact les uns avec les autres et encerclent les cellules épithéliales de la couche basale et du stratum intermédiaire. Le corps cellulaire est intercalé entre les cellules de la couche basale et, à ce stade, leur axe est perpendiculaire à la couche basale.

Plus tard, vers le 6ème mois, les branches secondaires des dendrites deviennent tellement nombreuses et entrelacées qu'elles constituent une sorte de lacis intra-épithélial qui envahit littéralement tout l'épiderme et se met en contact étroit avec chaque cellule épithéliale. A ce stade, il s'établit probablement un contact intime entre le cytoplasme des dendrites et celui des cellules épithéliales qu'elles entourent. Il a été toutefois impossible de démontrer une fusion nette de ces cytoplasmes et les dendrites semblent se situer dans les espaces inter-cellulaires.

Également au 5ème mois, commencent à apparaître dans le cytoplasme des cellules dendritiques et, surtout, dans leurs dendrites, des grains de mélanine. Ces grains deviennent de plus en plus nombreux et, vers la fin du 6ème mois, remplacent complètement les anciennes granulations argontaffinos. Un transfert actif se fait alors de ces grains de mélanine préfabriqués dans les mélanoblastes. Ils passent des dendrites aux cellules épidermiques voisines. Ce transfert se poursuit jusqu'à la 8ème semaine post-natale et, pendant tout ce temps, les mélanocytes conservent un grand pouvoir de mélanogénèse, pré-fabriquant tout le pigment que l'on retrouve dans l'épiderme.

Du 7ème au 9ème mois, le nombre de mélanocytes diminue et ils se situent sous l'épiderme, leurs dendrites seuls étant dans l'épiderme. A aucun stade on ne trouve de cellules dendritiques complètement dermiques.

Le processus suivant lequel les mélanocytes transfèrent leurs pigments aux cellules épithéliales n'est pas encore démontré avec certitude. D'après P. Masson, "les mélanoblastes épidermiques éliminent leurs grains de mélanine dans les cellules épithéliales par un processus d'inoculation", et

il décrit plusieurs aspects histologiques qui semblent appuyer cette hypothèse.

- Certaines projections vorticales des dendrites présentent un gonflement terminal entre les cellules malpighiennes, dans lequel les grains de mélanine s'accumulent.
- Sur d'autres coupes, ce gonflement est absent et, au contraire, les dendrites se terminent soudainement en s'étalant en une sorte de halo de mélanine au contact des cellules malpighiennes.
- Sur d'autres coupes, on remarque que les grains de ce halo sont déjà à l'intérieur des cellules malpighiennes.

Cette hypothèse est également étayée par le fait que les néoplasmes dans l'épiderme (même si leur origine est extra-épidermique) sont "injectés" de pigment par les mélanocytes, tout comme les cellules normales.

La mélanine dans les cellules épidermiques est habituellement également répartie dans le cytoplasme. Cependant, si la pigmentation est légère, on remarque que la mélanine s'accumule surtout dans les couches profondes des cellules malpighiennes et, dans chaque cellule, elle s'organise au pôle apical de la cellule, coiffant le noyau comme pour le protéger contre les rayons actiniques.

IV - ORIGINE ET EVOLUTION DES MELANOCYTES DANS LES

DIFFERENTES ESPECES DE VERTEBRES

En 1934, Du Shane démontra, prouves à l'appui, l'origine neuro-ectodermique des chromatophores chez les batraciens. Dans les années qui suivirent, la même origine fut démontrée chez les oiseaux. Nos connaissances en ce qui concerne l'origine des cellules pigmentaires chez l'homme ne sont pas encore au point mais, de plus en plus, des preuves expérimentales multiples tendent à confirmer cette même origine.

1 - Répartition des cellules pigmentaires

Les chromatophores sont d'autant plus nombreux et dispersés que l'animal est plus bas dans l'échelle des espèces animales.

- chez le batracien, Weindenreich démontre la présence de chromatophores disposés en quatre couches distinctes : couche cutanée, couche périneurale, couche péricolonneuse opposée au péritoineum et couche péri-vasculaire.
- chez les oiseaux, les couches profondes disparaissent ou subsistent sous forme de vestiges.
- chez les mammifères, on ne retrouve les cellules pigmentaires que dans l'épiderme et, parfois, dans le derme ou les méninges.

On peut donc ramener l'évolution du chromatophore des batraciens au mélanocyte de l'homme à trois changements principaux :

- . diminution du nombre ;
- . restriction à l'épiderme et perte de mobilité ;
- . acquisition de la fonction de transfert de leurs grains de mélanine aux cellules épidermiques.

2 - Origine des cellules à pigment

En 1909, Borcées, dans la revue de l'Académie des Sciences à Paris, démontra que, chez différentes espèces de poissons, les cellules à pigment se détachent de la jonction du canal neural et de l'épiderme pour émigrer soit latéralement entre l'épiderme et les somites, soit ventralement entre les somites et le canal neural.

Un an plus tard, Harrison démontra expérimentalement le développement de cellules pigmentaires à partir de fragments de canal neural isolé et en culture. Weindenreich, en 1912, arriva aux mêmes conclusions. Mais ce ne fut qu'après le développement et le perfectionnement des techniques de culture de tissus et de transplantation de fragments isolés d'embryon (Spema) qu'une évidence expérimentale indiscutable vint confirmer l'origine neuroectodermique de la cellule pigmentaire chez les poissons et les batraciens.

- Exérèse de la plaque neurale d'embryon, causant l'absence totale de chromatophores ;
- transplantation de plaque neurale d'un embryon sur un autre, causant l'accumulation de chromatophores autour de la greffe (Harrison et Du Shane). Si la greffe est prélevée sur une espèce différente de batracien, les chromatophores qui s'y développent sont caractéristiques du donneur (Du Shane, Twitty, Rosin). Rawles et Eastlick, en 1940, démontrèrent la même origine pour les cellules pigmentaires des oiseaux et des mammifères.
- Culture de plaque neurale d'embryons de poussins (Dorris, Eastlick, Rawles).
- Transplantation de boutons ectodermiques contenant du tissu de plaque neurale chez des animaux non pigmentés, donnant naissance à des cellules pigmentées et causant une pigmentation de l'hôte, alors que, si l'on s'assure que ces boutons ectodermiques ne contiennent pas de tissu neural, la pigmentation n'apparaît pas (Eastlick).
- Le seul mammifère étudié pour démontrer l'origine du mélanophore est la souris noire. Le procédé utilisé fut le même que pour les batraciens : isolation de tissus à différents niveaux axiaux, aux différents stades du développement embryonnaire et transplantation sur le coelome de poussin. Sur l'embryon de souris âgé de 10 jours, les boutons ectodermiques des extrémités donnent épiderme et poil incolores. Si la greffe est prélevée sur la tête ou le tronc de l'embryon (déjà envahis par la plaque neurale), l'épiderme qui se développe est pigmenté.

Au 12ème jour du développement embryonnaire, toute greffe prélevée et transplantée donnera un épiderme pigmenté. Ceci correspond au temps de migration des cellules de la plaque neurale. Donc seuls les tissus contenant de la plaque neurale ou des cellules émigrées de la plaque neurale peuvent donner naissance aux cellules pigmentaire.

Aujourd'hui, il est universellement admis que les cellules pigmen-

taires des poissons, des batraciens, des oiseaux et des mammifères ont leur origine dans la plaque neurale. La migration de ces cellules, à défaut de critères cytologiques les caractérisant à leur stade incolore, n'est pas bien déterminée. On croit toutefois qu'elles prennent une direction médio-latérale et qu'elles atteignent leur aboutissement au 4ème jour pour l'embryon de poussin et au 12ème jour pour la souris.

V - ORIGINE DU MELANOCYTE CHEZ L'HOMME

Il a été impossible jusqu'aujourd'hui de démontrer expérimentalement l'origine du mélanocyte chez l'homme, à cause de l'impossibilité de procéder à de pareilles expérimentations sur l'homme. Toutefois, l'origine neuroectodermique du mélanocyte humain est la plus probable, bien qu'il y ait là-dessus une grande controverse. La possibilité d'une origine épidermique vient en second et, enfin, certains auteurs défendent encore l'hypothèse d'une origine mésodermique.

Ces derniers basent essentiellement leurs arguments sur la présence occasionnelle de cellules contenant des grains de mélanine dans le derme. En réalité, ces cellules sont des mélanophores et, après un examen attentif, on remarque que leurs grains de mélanine sont irréguliers et rugueux et qu'ils sont formés par agglutination des grains normaux de mélanine. Ces mélanophores sont au fond des fibrocytes, ou autres cellules réticulo-~~lo~~sticiotaires, qui tirent leur pigment des mélanocytes de la couche basale. Ce pigment est transmis d'une manière passive de cellule en cellule, pour atteindre le tissu réticulo-endothélial périvasculaire et pour être porté jusqu'aux lymphatiques régionaux. En même temps, ce pigment est graduellement détruit.

Toutefois, certains chercheurs affirment encore l'origine mésodermique (Goldberg), et trois constatations "semblent" militer en leur faveur :

- existence de mélanose des tissus conjonctifs, mésenchimateux et

- périvasculaire (peut être uniquement un envahissement métastatique) ;
- analogie anatomo-pathologique et de propagation de certains mélanomes avec les sarcomes.
 - existence de tumeurs pigmentaires primaires uniquement dans le derme (naevus bleu, tache mongolique).

L'origine épidermique, affirmée par Bloch et surtout par Allon, est beaucoup mieux acceptée que l'origine mésenchymateuse, cependant moins en faveur que l'origine neuro-ectodermique.

Il existe un rapport très net entre les mélanocytes et les cellules nerveuses : analogie histologique et dans les affinités de pigmentation, analogie du mélanocyte avec les cellules de Merkel-Ranvier de l'organe du tact (cytoplasme homogène et clair, noyau semblable) ; analogie de certains aspects de naevi intra-dermiques avec les corpuscules de Meissner.

Cependant, fibres nerveuses et mélanocytes ne sont jamais en contact. Quelques fibres amyéliniques cheminent le long des papilles dermiques au-dessous de la membrane basale, mais sont toujours séparées des mélanocytes par cette dernière.

De même, l'étude de la peau digitale d'un fœtus de 7 mois démontre la différence entre les fibres nerveuses et des mélanocytes. Les fibres nerveuses le long desquelles se développent les corpuscules de Meissner donnent naissance à des fibrilles qui traversent la membrane basale et se terminent au stratum cornéum. Mais ces fibrilles n'ont aucun rapport avec les mélanocytes ou leurs dendrites. D'autre part, l'organe du tact, malgré la ressemblance de ses éléments avec les mélanocytes, se trouve au sommet des papilles et jamais au contact des mélanocytes qui, eux, se trouvent sur les côtés des papilles dermiques.

Il semble donc que ces deux éléments - organes du tact et mélanocytes aient une même origine neuro-ectodermique, mais qu'ils se différencient très tôt au cours du développement embryologique et s'adaptent morphologiquement et physiologiquement à deux fonctions différentes : tact et pigmentation (P. Masson).

- C H A P I T R E I I I -

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET HISTOGENESE DES TUMEURS PIGMENTAIRES.

I - CLASSIFICATION DES TUMEURS PIGMENTAIRES.

1 - Tumeurs bénignes : NAEVI.

Le terme naevus signifie littéralement "marque" ; il est cependant universellement utilisé pour indiquer les tumeurs pigmentaires, en général bénignes.

Par définition un naevus est une lésion circonscrite des téguments qui consiste en un dépôt pigmentaire localisé ; associé ou non à une hypertrophie des papilles dermiques, poils ou tissus conjonctifs ; qui peut soit être congénital, soit apparaître après la naissance, et dont l'origine est soit embryonnaire, soit évolutionnelle.

La dénomination conventionnelle donnée aux différents types de naevi est indicative de leur siège dans les différentes couches de la peau ; elle est également indicative du potentiel de malignité de ces différentes tumeurs ; il importe donc de distinguer ces différents naevi.

a - Naevus marginal (Naevus dermo-épidermique, ou encore "Junctional nevus" de Allen).

La nature de ces naevi, et même leur définition anatomo-pathologique est fortement débattue. Ce sont les naevi situés à la jonction dermo-épidermique qui constituent la lésion pré-cancéreuse par excellence. Ils sont habituellement formés d'une macule plate ou légèrement surélevée, dé-

pourvue de poils, de couleur et de dimensions variables, le plus souvent petits et marron foncé. Ils sont relativement fréquents dans la peau des mains, des pieds et des organes génitaux, où ils constituent la grande majorité des tumeurs pigmentaires.

b - Naevus intra-dermiques (Neuro-novus de Masson). Ces naevi sont les plus communs chez l'adulte chez qui ils constituent plus de 85 % de tous les naevi. Ils sont extrêmement fréquents et on en compte environ 15-20 par individu normal.

Ce sont des lésions extrêmement variables en dimensions, couleur, et même configuration. Ils sont le plus souvent surélevés, parfois même sessiles ou papillaires.

A titre d'exemple on peut mentionner le "naevus pigmenté et pileux", qui n'est autre qu'un naevus intra-dermique.

c - Naevus composé (Naevus combiné)

Sous cette dénomination, on groupe habituellement les lésions combinant un naevus intra-dermique et un naevus marginal.

Ces naevi, extrêmement fréquents à l'âge prépubertaire (98 % des de l'enfant) diminuent de fréquence avec l'âge, et constituent à peine 10 à 12 % des naevi de l'adulte.

d - Nevus blue (Naevus de Jadasshon Tieche)

Petit nodule bleu ou noirâtre, situé profondément dans le chorion du derme et couvert d'un épiderme lisse, transparent et normal ; ces naevi sont habituellement bénins.

e - Mélanomes Pré-pubertaires (Mélanomes juvéniles)

Bien qu'appelées "mélanomes", ces tumeurs de l'âge pré-pubertaire sont toujours bénignes, et malgré leur grande ressemblance avec les méla-

nomes malins, un examen attentif de la coupe permet dans plus de 60 % des cas de différencier histologiquement les deux lésions. Il est extrêmement important de pouvoir faire cette distinction, car les mélanomes malins, bien qu'extrêmement rares avant la puberté, peuvent exister.

2 - Tumeurs pigmentaires malignes : MELANOMES MALINS.

La nomenclature des tumeurs pigmentaires malignes est encore extrêmement confuse à cause des différences d'opinion en ce qui concerne l'origine de ces tumeurs. Melano-sarcomes, mélano-épithéliomes, mélano-carcinomes, mélanoblastomes mélano-endothéliomes ou encore ~~naevo-~~cancers, sont des termes encore employés. En général, cependant, le terme mélanome tout court, ou encore mélanome malin, sont acceptés pour indiquer ces tumeurs malignes composées de cellules à pouvoir mélanogénétique.

Les mélanomes se développent habituellement sur un naevus pré-existant ; cependant ceci n'est pas toujours le cas et un certain nombre semblent naître de novo ; ces derniers dériveraient soit d'un amas de cellules naeviques minime et inapparent, soit même directement des mélanoblastos sans ~~naevus~~ préalables.

II - HISTOIRE NATURELLE DU NAEVUS (D'après Pierre Masson)

Les naevi peuvent être congénitaux, ils peuvent apparaître assez tôt après la naissance, ou plus tard chez l'adulte. Aussitôt qu'ils apparaissent ils constituent une tache pigmentée et aplatie, cette tache s'accroît et peut se surélever, devenant même sessile. Il importe d'étudier ces nevi aux différents stades de leur développement (ou aux différents stades du développement de l'individu dans le cas des naevi congénitaux) pour comprendre l'histogénèse et le développement de ces tumeurs.

1 - Naevi du nouveau-né, ou "Nevi incipients".

Ces naevi sont toujours aplatis, parfois recouverts d'un fin duvet.

Du point de vue histologique, on distingue trois grands groupes :

a - Dans un premier groupe, il existe simplement une activité mélanogénétique accrue des mélanocytes, sans augmentation de leur nombre.

b - Le second groupe présente, à part une hyperactivité mélanogénétique un nombre accru de mélanocytes qui, au lieu d'être disposés entre la base des cellules en palissade de la couche basale, sont agglomérés en un groupe de mélanocytes séparant la membrane basale de l'épithélium malpighien. Les cellules les plus profondes du groupe perdent leurs dendrites et deviennent allongées ou polygonales, mais demeurent fortement pigmentées, alors que les cellules superficielles conservent leurs caractères de mélanocytes.

Ces cellules, dans certains cas, expulsent leurs grains de pigment d'une manière très accélérée dans les cellules malpighiennes, lesquelles, remplies de grains irréguliers de mélanine deviennent de véritables mélanophores. La combinaison de ces mélanophores avec le groupe de cellules néviques sous jacentes constitue ce qui a été appelé "Naevus marginal" ou "dermo-épidermique".

c - Le dernier groupe de naevus trouvé chez le nouveau-né est le naevus composé caractéristique.

2 - Développement du naevus composé

a - Portion superficielle

Le premier stade du développement de ces naevi fut admirablement décrit par Unna, par un mot : "Abtropfung" (ou "chute" !). Cependant, contrairement à ce que Unna décrivit, la chute intéresse les mélanocytes intra-épidermiques, et non les cellules épidermiques elles-mêmes.

Ces mélanocytes se multiplient et s'accumulent sous forme de boules pigmentaires entre les cellules épidermiques et la membrane basale en dif-

férents points de la jonction dermo-épidermique. Ces groupes de cellules proliférantes s'enfoncent de plus en plus dans le derme, emportant avec eux la membrane basale. Bientôt il se forme une nouvelle membrane basale, à la base de l'épithélium malpighien normal, séparant ainsi cet épiderme des groupes de mélanocytes proliférants ; ceux-ci, à ce moment, deviennent complètement intra-dermiques et s'enfoncent dans le derme.

Les groupes de mélanocytes qui ont ainsi "chuté" de l'épiderme sont en général sphériques ; leurs cellules sont petites, arrondies ou ovales, à gros noyau et peu de cytoplasme. Ils sont séparés du reste du derme par une membrane argyrophyle.

Ce processus aboutit donc à une infiltration à travers les papilles dermiques, les glandes voisines, et la gaine des follicules pileux de groupes ou de traînées de cellules néviques, provenant des mélanocytes.

b - Partie profonde.

En même temps, si on examine les couches profondes du derme, ou en allant encore plus profondément, au niveau des glandes sudoripares, on découvre une infiltration des tissus par de petites cellules acidophiles à noyau irrégulier et qui ne présentent pas de mélanine ; ces cellules sont en réalité groupées et alignées.

Ces cellules, à leur stade primitif, peuvent être en contact intime avec les fibres nerveuses du derme ; et si on étudie ces nerfs on peut facilement déceler l'origine de ces cellules.

Les neurones et leur gaine de myéline sont normaux, mais les cellules schwanniennes sont très abondantes et leurs noyaux sont volumineux et irréguliers ; la gaine de Henlé est toujours présente autour de ces nerfs, mais en certains points les cellules schwanniennes proliférantes interrompent la continuité de la gaine de Henlé et envahissent le tissu conjonctif voisin. Cette prolifération des cellules schwanniennes (division amitotique) peut atteindre un tel degré que les différentes zones d'infiltration confluent et s'unissent.

Il en résulte, au-dessous des papilles dermiques envahies par les mélanocytes, une couche profonde envahie par des cellules non pigmentées, provenant des nerfs dermiques, et séparée des groupes de mélanocytes par une gaine de tissu conjonctif normal.

En conclusion, donc, ces naevus sont le résultat de deux types de cellules. L'un formé par la prolifération des mélanocytes intra-épidermiques qui s'agglomèrent et envahissent le derme superficiel ; l'autre formé des cellules prenant naissance dans la gaine de Schwann, et qui s'infilte dans le derme profond. Les deux types de cellules se multiplient et se rapprochent progressivement pour se rejoindre et se grouper, pour former une structure unique.

3 - Evolution ultérieure du naevus

Au bout d'un an la peau autour du naevus s'épaissit, de même que les téguments qui recouvrent le naevus. En même temps les cellules naeviques se multiplient et s'élargissent pour atteindre jusqu'à 2 - 3 fois leur taille initiale, et le tissu conjonctif augmente et s'infilte entre les cellules naeviques, sans jamais cependant séparer les cellules complètement. Tout ceci aboutit à une élévation plus ou moins prononcée du naevus.

Au début, le processus d'abtropfung persiste, mais bientôt il diminue, cesse complètement ici et là, pour disparaître ensuite totalement ; on a alors affaire à un naevus intra-dermique pur. Dans certains cas l'abtropfung persiste et on a affaire à un naevus composé ; ceci est relativement rare passé l'âge pubertaire, et 10 - 12 % seulement des nevi des adultes sont composés.

Très vite aussi, la quantité de pigment dans les cellules naeviques diminue et seules les cellules superficielles dans les papilles dermiques gardent leurs grains de mélanine et leurs caractéristiques mélanogénétiques ; en profondeur, les cellules naeviques non seulement ont éliminé leur mélanine, (qu'on retrouve dans les histiocytes), mais

ne sont pas capables d'en fabriquer ; ces dernières s'incorporent aux cellules d'origine schwannienne desquelles on ne peut plus les distinguer.

Le naevus à ce stade, est formé d'un syncythium continu de cellules unies les unes aux autres, et entourées d'une membrane réticulo-collagène.

4 - Naevi de l'âge pré-pubertaire.

C'est chez l'enfant à partir de l'âge de 3 ans que le naevus commence à changer pour former le naevus adulte. Cette maturation se manifeste surtout aux deux points extrêmes de la tumeur : sous l'épiderme et dans les couches profondes du derme.

a - Sous l'épiderme, à la surface des cellules pigmentées du naevus la membrane réticulo-collagène s'accroît et donne progressivement naissance à des cloisons, entre les cellules superficielles du naevus ; ces cellules se séparent ainsi, et, de plus, secrètent autour d'elles des fibrilles de réticuline. Il en résulte que la masse syncythiale initiale est progressivement, mais jamais totalement, détruite ; de sorte qu'on retrouve l'aspect de cellules presque isolées à noyau unique, ou de petits groupes cellulaires réunis par des anastomoses cylindriques, ou encore de groupes de cellules à arrangement épithélicide, ou en masses. Ces cellules ou groupes cellulaires sont tous inclus dans une membrane réticulocollagène, et seules les couches les plus superficielles contiennent de la mélanine.

b - Dans la profondeur du naevus, il existe une sorte de chaos ; c'est une masse diffuse de cellules infiltrantes, unies entre elles et entrelacées dans un fin réseau de fibres collagènes très différentes du tissu collagène qu'on retrouve normalement dans le dermo. Plus profondément, les cellules s'allongent et s'aplatissent et le tissu naevique prend un aspect fasciculé.

Tous ces changements sont d'autant plus marqués que l'individu, et donc le naevus, est plus âgé ; et le naevus caractéristique intra-dermique

de l'adulte (ou encore : le naevus commun), n'est autre que ce naevus ayant atteint un degré de maturité complète.

III - ASPECT HISTOLOGIQUE DU NAEVUS ADULTE (D'après P. Masson)

1 - Caractères cytologiques de la cellule naevique

Les cellules naeviques, quels que soient leur stade d'évolution ou leur forme, ont les caractères suivants en commun :

a - Noyau large à réseau chromatique délicat, et une ou plusieurs nucléoles plus ou moins larges et hydropiques. Le noyau est arrondi ou ovale, parfois fissuré et présentant un semblant de division amitotique.

b - Cytoplasme homogène vitreux acidophile ; différent à tous points de vue de celui des fibroblastes.

c - Les cellules naeviques ne sont jamais indépendantes et sont toujours réunies les unes aux autres par des ponts anastomotiques.

d - La membrane cellulaire est formée d'une mince lame collagène, renforcée par des fibrilles de réticuline. Cette membrane, en dehors des ponts anastomotiques, entoure complètement chaque cellule névique, et se continue autour des anastomoses par la membrane des cellules voisines.

Donc, le tissu naevique d'adulte, tout en étant beaucoup plus lâche que chez l'enfant, maintient quand même sa structure symplastique.

2 - Tissu interstitiel

Le tissu conjonctif autour et entre les cellules épithélioïdes superficielles et les lames foliacées profondes du naevus, est très différent du tissu conjonctif habituel du derme. Un tissu fibrillaire argyrophylo délicat constitue ce système interstitiel et se continue par la membrane cellulaire des cellules.

Ce réseau fibrillaire spécial est secondairement envahi de réticulo-cytes, fibrocytes et autres cellules normalement présentes dans le derme. Les naevi intra-dermiques ne sont jamais encapsulés, et peuvent s'étendre au-delà du derme et envahir même le tissu adipeux sous-cutané, sans pour cela être considérés comme des tumeurs malignes.

3 - Lames foliacées et corpuscules naeviques

P. MASSON, dans sa description du tissu naevique (et il insiste sur le fait que les colorations par le Trichrome - acide fuschique et bleu d'aniline - ou par le nitrate d'argent ammoniacal, sont indispensables pour démontrer tous ces différents détails) compare le groupement syncythial des cellules naeviques au syncythium schwannien, et utilise les termes de "faisceaux neuroïdes" et "fibres neuroïdes" pour définir le tissu naevique et les régions nucléées qui le constituent. Il décrit même deux figures histologiques particulières très spécialisées qu'il a observées dans la grande majorité des naevi-intra-dermiques adultes de sa collection.

a - La lame foliacée

La lame foliacée est une différenciation locale du symplasme naevique, survenant surtout dans les naevi de longue durée, et dans les couches profondes de ces naevi. Elle consiste en un élargissement et un aplatissement d'une zone nucléée du naevus. Cette zone demeure entourée par sa membrane collagène et associée au reste du symplasme naevique par les ponts anastomotiques habituels. Cette lame simple initiale subit secondairement un clivage interne (tout comme les éléments schwanniens qui donnent naissance aux corpuscules de Moissner) ; ce clivage est incomplet, et est produit par de fines membranes réticulo-collagènes naissant à un bord de la lame et s'étendant en profondeur, sans jamais atteindre l'autre bord ; donc la lame n'est jamais complètement divisée, et la continuité du symplasme naevique est préservée. Ce clivage se répète à plusieurs reprises, donnant naissance à une figure semblable à un millefeuille ; figure que MASSON a appelée : Lame Foliacée.

b - Corpuscules naeviques

Ces lames foliacées peuvent même se compliquer encore davantage lorsque leur protoplasme commence à proliférer et leur noyau à se diviser ; de nouvelles cloisons incomplètes se développent et, finalement, on obtient une figure globuleuse très semblable au corpuscule de Moissner, mais qui demeure en continuité avec le reste du symplasme naevique.

Ces éléments développés à partir des naevi, et qui sont très semblables à ceux développés à partir des nerfs dermiques, sont un argument de plus en faveur de l'origine nerveuse des naevi. Il importe de noter que ces éléments ne sont pas des corpuscules de Meissner vrais et on ne peut en aucun cas supposer que les naevinaissent à partir de ces corpuscules ; cet argument n'a jamais été utilisé par ceux qui affirment l'origine nerveuse des naevi à l'appui de leurs théories, seule la ressemblance entre ces éléments est en faveur de cette théorie.

4 - Rapport entre naevus et nerf dermiques

Le naevus adulte est traversé par deux sortes de nerfs dermiques :

- Fibres nerveuses qui traversent le naevus comme s'il n'existait pas,
- Fibres nerveuses naeviques dont la gaine de Schwann a donné naissance au syncythium des couches profondes du naevus ; ces fibres sont transformées de façon variable, et n'innervent pas tout le naevus.

IV - DIFFERENTES HYPOTHESES SUR L'HISTOGENESE DES NAEVI

1 - Origine nourogénique

Cette origine, énoncée et soutenue par P. MASSON, a été décrite en détail dans les pages précédentes, et ne sera donc pas réenvisagée ici.

2 - Origine épidermique

Il serait injuste de passer sous silence la description de l'histogénèse des naevi donnée par les auteurs qui en soutiennent l'origine épidermique. L'Américain A.C. ALLEN, une autorité en matière de naevi, a repris l'hypothèse énoncée par Unna, et l'a popularisée au cours des dernières quinze années.

Pour Allen, tous les naevi (à l'exclusion des naevi Bleus) naissent à partir des cellules épidermiques. La cellule naevique serait le produit de séquestration du noyau des cellules épidermiques, entouré d'une mince couche de cytoplasme périnucléaire. Cette séquestration serait une déchirure du cytoplasme périnucléaire de celui adjacent à la membrane cellulaire rigide. Le cytoplasme séquestré se sépare ensuite du noyau pour former la substance amorphe des "lacunes cellulaires" ; parfois deux ou plusieurs noyaux se trouvent dans une même lacune cellulaire, ceci résulterait de la dissolution de la membrane cellulaire entre deux cellules épidermiques, transformées en cellules naeviques. Finalement plusieurs de ces cellules naeviques se soudent et le groupe entier se trouve entouré d'une membrane réticulocollagène qui n'est autre que le résidu des membranes cellulaires des cellules épidermiques d'origine.

Ceci constitue la formation des naevi marginaux. Quant aux naevi intra-dermiques, ils seraient dus, uniquement, à la migration de boules lâches de cellules naeviques d'origine épidermique dans le derme profond.

Toutes ces cellules épidermiques acquerraient secondairement un pouvoir mélanogénétique.

A.C. Allen et S. Spitz semblent avoir démontré histologiquement cette transformation de cellules épidermiques en cellules naeviques. Les autres points énoncés par Allen à l'appui de son hypothèse sont :

- absence d'épaississement de la peau, à l'appui d'une transformation de cellules préexistantes en mélanocytes, plutôt qu'une prolifération de mélanocytes préexistants.

- Le pouvoir d'activation rapide de l'épiderme par irradiation, leur donnant un pouvoir dopa +
- La grande proportion de naevi composés chez l'enfant et leur diminution avec l'âge pour donner des naevi intra-dermiques, indiquerait la formation du naevus dans l'épiderme et sa migration avec l'âge.

Tous ces arguments sont évidemment sans grande valeur puisque nous savons que :

- Les naevi prolifèrent habituellement dans le derme et donc n'entraînent pas de surélévation de la peau.
- L'activation, nous le savons aujourd'hui, intéresse les mélanocytes épidermiques, et non les cellules épidermiques ; d'autre part la DOPA réaction n'est pas spécifique puisque nous savons que la mélanine est fabriquée à partir de la tyrosine à l'aide d'une tyrosinase.
- La prévalence des tumeurs composées chez l'enfant est aussi bien expliquée par Masson.

Quant aux arguments présentés par Allen contre l'origine neurogénique des naevi, ils ont encore moins de valeur puisqu'ils ne sont basés que sur une déformation des déclarations des neurogénistes.

Par exemple :

- Que les corpuscules de Meissner sont à l'origine des naevi,
- Que les cellules de Langerhans sont des terminaisons nerveuses à l'origine des naevi,
- Que tous les naevi naissent à partir des terminaisons nerveuses
Etc... etc...

Cependant, A.C. Allen déclare avoir démontré histologiquement la transformation des cellules épidermiques en cellules naeviques, et l'épidermogénèse des mélanomes dans 300 cas consécutifs ; c'est là un ar-

gument qu'il est difficile de réfuter.

3 - Autres origines

Plusieurs autres hypothèses ont été avancées pour expliquer l'origine des naevidermiques et dermo-épidermiques.

a - D'après Feyrter, toutes les cellules naeviques ont leur origine dans le neuro-endothélium (Endonèvre et périnèvre) ; lequel est présent non seulement dans les nerfs du derme, mais aussi dans l'épiderme, sous forme de mélanocytes.

b - Pour F. John, seules les cellules schwanniennes prennent part à la formation des naevi.

c - Les origines méso-dermiques, beaucoup plus en vogue au début du siècle, sont encore soutenues par quelques rares auteurs.

- Tissu conjonctif jeune (Virchow)
- Prolifération lymphatique (Von Recklinghausen 1882)
- Endothélium et périthélium vasculaire (Peck et Jadassohn)
- Cellules pigmentées vestigiales (Acton 1922)
- Cellules spécialisées à origine mésodermique : Chromatophores (Ribbert 1897, Goldberg 1948).

V - NAEVUS BLEU OU NAEVUS DE JADASSOHN ET TIECHE

1 - Aspect clinique

Le naevus bleu, bien que situé dans la profondeur du derme, est très différent des naevi intra-dermiques habituels.

Du point de vue clinique, ce sont des lésions aplaties, lisses et

dépourvues de poils ; de couleur allant du marron foncé à un gris bleu caractéristique. Ils sont habituellement localisés au visage, à la face dorsale des mains et des pieds, et dans la région fessière. A priori ils simulent un naevus marginal subissant une transformation maligne à cause de leur couleur foncée, mais après un interrogatoire attentif, on apprend la longue durée de la lésion, et l'absence de modification.

2 - Aspect histologique

L'aspect histologique de ces lésions est caractéristique ; il est identique à celui des taches Mongoliques de la région lombo-sacrée du nouveau-né, sauf que ces dernières disparaissent au bout de quelques années. La tumeur est entièrement intra-dermique, et l'épiderme est en général normal ; elle est formée de cellules ovoïdes ou fusiformes, disposées en fascicules ou en tourbillons analogues aux neurofibromes. Ces cellules sont remplies de grains de mélanine, et on retrouve cette mélanine phagocytée dans les mélanophages voisins de la tumeur. Ces tumeurs sont pratiquement toujours bénignes.

3 - Naevus bleu cellulaire

Il existe un type très particulier de naevus bleu souvent mal interprété : mélanosarcome, à cause de l'abondance cellulaire et de l'intensité de pigmentation de ces tumeurs ; aussi leurs noyaux sont plus chromatiques, et leur délimitation latérale est très vague, ils s'étendent d'une manière très irrégulière dans le derme ; d'autre part, on observe souvent au sein de ces tumeurs certains fascicules qui se détachent de la masse tumorale, s'éloignent et simulent des métastases lymphatiques. Ces tumeurs sont en réalité bénignes, et des tumeurs identiques ont été observées chez les chevaux gris, où leur caractère bénin a été formellement démontré. Ces tumeurs ont été appelées par A.C. Allen : **Naevus bleu cellulaire**.

4 - Naevus bleu malin

Les naevi bleus malins existent cependant, et, bien que la plupart

des cas rapportés soient probablement des naevi bleus cellulaires, des mélanomes malins dont l'origine est un naevus marginal passé inaperçu, ou une autre lésion maligne à caractères voisins ; certains auteurs ont rapporté des cas de naevi bleus bénins au sein desquels une transformation maligne est apparue avec ou sans métastases à distance. A.C. Allen présente 6 cas de ce genre, dont trois présentèrent des métastases à distance.

L'histogénèse des naevi bleus est très peu étudiée, mais il est presque universellement admis qu'ils sont d'origine neurogénique.

VI - MELANOMES PRE-PUBERTAIRES (MELANOMES JUVENILES)

1 - Définition

Ces lésions constituent un groupe de tumeurs pigmentaires présentes chez des individus à l'âge pré-pubertaire, et qui malgré leurs caractères cliniques et histologiques presque identiques à ceux des mélanomes malins, sont des tumeurs bénignes et se comportent comme telles.

2 - Aspect clinique

Ces tumeurs peuvent apparaître à la naissance et persister plusieurs années, ou être présentes pour quelques semaines seulement. Leur couleur varie du rose au marron foncé, et, d'habitude, leur faible contenu en mélanine associé aux télangiectasies superficielles fréquentes leur donne une teinte rougeâtre. Elles sont en général surélevées ou même verruqueuses et dépourvues de poils ; habituellement petites au début, elles subissent un accroissement progressif parfois très rapide, elles peuvent même s'ulcérer et saigner.

3 - Aspect histologique

Du point de vue histologique aussi, ces tumeurs présentent les carac-

tères typiques des mélanomes malins ; ce sont en général des tumeurs pigmentaires composées avec activité intense et transformation de la zone marginale ; les figures mitotiques sont nombreuses ; il existe une perte de cohésion des cellules, et une réaction inflammatoire associée, plus ou moins intense.

Cependant, (selon Allen et Spitz) malgré la grande ressemblance de ces tumeurs avec les mélanomes malins, on peut, après un examen attentif, mettre en évidence plusieurs caractères distinctifs présents dans environ 60 % des cas :

a - cellules géantes caractéristiques, avec grosses cellules multinucléées ou à noyau énorme vésiculoux ; leur cytoplasme est abondant et homogène, parfois vacuolé. Ces cellules présentent une ressemblance nette avec les cellules musculaires.

b - Oedème et télangiectasies superficielles

c - Epaissement de l'épiderme au-dessus de la lésion avec hyperkératose et acanthose.

4 - Evolution

Ces tumeurs, malgré leur apparence clinique locale, et leur aspect histologique qui, chez l'adulte, impliqueraient un pronostic sévère, sont absolument bénignes chez l'enfant à l'âge pré-pubertaire. Un certain nombre de ces naevi juvéniles peut persister après la puberté (Allen rapporte 34 cas de mélanomes juvéniles chez l'adulte) ; même chez l'adulte ces tumeurs seraient bénignes ; mais elles acquerraient un potentiel de malignité très fort, et subiraient très souvent une dégénérescence maligne. Spitz, en étudiant l'évolution de 17 cas de mélanomes chez des individus tout juste post-pubertaires (14-19 ans), retrace 12 décès au bout de 18 mois, et 4 seulement ayant survécu 5 ans. De même dans 21 mélanomes malins sur 362 cas observés chez des adultes (17 %) il retrace des séquelles de traits caractéristiques des mélano-

mes juvéniles. Cependant l'évolution des mélanomes juvéniles non traités n'est pas bien déterminée ; c'est probablement un type particulier de naevus à activité marginale, présent chez l'enfant, et qui, chez l'adulte, peut, soit évoluer en un naevus intra-dermique typique, soit subir une transformation maligne.

5 - Mélanomes malins pré-pubertaires

Ceux-ci sont extrêmement rares, mais peuvent cependant exister ; Allen, au cours de sa considérable expérience, ne trouve que 9 cas de ce genre. Ils sont identiques, à tous les points de vue, aux mélanomes malins de l'adulte.

VII - ASPECT HISTOLOGIQUE DES MELANOMES MALINS

L'aspect histologique des mélanomes malins est très variable, mais habituellement facile à reconnaître dans les stades avancés.

Le seul signe indispensable pour diagnostiquer un mélanome malin, est la présence d'activité marginale ; différencier cette activité en naevus dermo-épidermique ou en mélanome malin peut être très difficile dans les lésions malignes récentes, petites ou superficielles.

La disposition des cellules dans le mélanome est extrêmement variable : aspects fasciculés, alvéolés, en cordon, en masses solides, etc.. ; etc... Ces cellules sont toujours accompagnées d'une réaction inflammatoire plus ou moins marquée avec prépondérance lymphocytaire.

Les cellules sont en général onflées et leur cytoplasme basophile est habituellement homogène ou finement granuleux. Les grains de mélanine peuvent être totalement absents de la tumeur, ou peuvent se trouver distribués irrégulièrement ici et là dans certains groupes de cellules et pas dans d'autres ; dans les mélanomes pigmentés cependant, les cellules sont remplies de mélanine uniformément distribuée, parfois même présente dans le noyau.

Les noyaux présentent habituellement tous les caractères des cellules cancéreuses : noyau très large, irrégulier, excessivement hyperchromatique, et habituellement vacuolé avec une ou plusieurs inclusions acidophiles. Comme dans toute autre tumeur, les mitoses sont un signe caractéristique d'activité maligne de la tumeur ; elles sont habituellement nombreuses dans les mélanomes malins, mais ne sont pas nécessaires pour diagnostiquer la malignité, car parfois elles sont totalement absentes. Un point plus important pour émettre un diagnostic de malignité, est la perte de cohésion des cellules entre elles ; il a été démontré que c'est là un des signes les plus sûrs dans la distinction entre tumeurs malignes et bénignes de l'épiderme en général.

Malgré tout, il n'est pas toujours facile de faire un diagnostic de malignité et, du point de vue expérimental, deux techniques ont été proposées pour aider au diagnostic histologique.

a - Technique histochimique, décrite par Fitzpatrick : Activité tyrosinase des cellules mélaniques sans activation préalable ; alors que les cellules naeviques doivent généralement être activées par irradiation avant de pouvoir transformer la tyrosine en mélanine. Cette technique, bien qu'elle ne soit pas encore utilisée en pratique, peut être d'une grande aide.

b - Technique histophotométrique décrite par Cawley, Rathbun et Wheeler. Ils démontrèrent qu'à l'examen au spectromètre infra-rouge, il existe une différence de transmission et d'absorption des rayons entre 8 et 16 microns si la tumeur est maligne. Ces différences d'absorption peuvent être reliées aux différences de concentration de l'acide nucléique dans le noyau des cellules malignes.

VIII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MELANOMES MALINS.

L'interprétation d'une coupe de tissu suspectée d'être un mélanome malin est extrêmement importante, non seulement par la sévérité du pronostic

qu'implique un tel diagnostic, mais par le nombre de conditions qu'il importe de différencier.

Deux types d'erreurs peuvent être commis. : Diagnostic positif erroné où d'autres lésions sont appelées mélanomes ; et diagnostic négatif erroné où le diagnostic est manqué en faveur d'autres affections qui le masquent.

Les lésions suivantes sont celles qui sont le plus souvent confondues avec les mélanomes à l'examen histologique :

- Naevus marginal actif
- Naevus intra-dermique non encapsulé avec extension dans le tissu sous-cutané.
- Agglutination de cellules naeviques simulant une anarchie cellulaire.
- Compression centrifuge des fibrocytes par la masse naevique simulant une invasion vasculaire.
- Mélanomes juvéniles et figures mitotiques des naevi pré-pubertaires.
- Mélanophages, surtout lorsqu'ils sont présents dans les vaisseaux lymphatiques ou dans la cicatrice d'excision d'un naevus. simulant une invasion lymphatique ou une récurrence locale.
- Naevus bleu cellulaire.
- Lésions non naeviques : Keratose séborrhéique pigmentée.
 - Angiome solérosant (Hémossiderine simule la mélanine)
 - Histiocytome lipidique (Pigment lipochrome marron)
 - Lichen plan et lupus érythémateux aigu, avec leur oedème, réaction inflammatoire, et nombreux mélanophages à la jonction dermo-épidermique.
 - Leucoplasies et kératoses pré-cancéreuses,

fréquemment confondues avec les névi marginaux.

Maladie de Paget du mamelon ; ou formes extra-mammaires.

Epithéliomes baso-cellulaires multi-centriques ou épithéliomatose baso-cellulaire ; surtout dans les formes cystiques intra-dermiques, et dans les formes pigmentées.

Cancers cutanés anaplastiques sous leurs diverses formes. (Baso-cellulaire, et spino-cellulaire).

Le diagnostic de naevus et de mélanomes malins du point de vue clinique (ou histologique), n'est pas toujours un diagnostic facile à faire, et la proportion de diagnostics erronés est stupéfiante, venant même de spécialistes qualifiés :

Swerdlow rapporte sur 551 lésions diagnostiquées cliniquement comme étant des naevi, une confirmation histologique dans 61 % des cas seulement ; d'autre part, sur 454 naevi reçus par l'anatomo-pathologiste, le diagnostic ne fut posé que dans 74 % des cas avant l'excision.

La proportion d'erreurs est encore plus grande dans le diagnostic des mélanomes, et sur 57 lésions cliniquement appelées mélanomes, 28 % seulement furent confirmées histologiquement ; et sur 27 cas de mélanomes reçus au Service d'Histologie, 59 % seulement furent correctement diagnostiqués cliniquement.

Becker rapporte un pourcentage un peu supérieur :

- sur 710 cas appelés naevi par le clinicien, 80 % furent confirmés histologiquement.
- sur 649 naevi examinés au microscope, 87 % furent envoyés avec un diagnostic correct.
- Sur 169 cas appelés mélanomes, une confirmation histologique du diagnostic clinique fut apportée dans 43 % des cas.

- sur 151 spécimens de mélanomes reçus, 48 % étaient correctement diagnostiqués cliniquement.

Le diagnostic devient encore plus difficile dans les mélanomes amélano-tiques, où il est même rarement posé.

IX - CARACTERES HISTOLOGIQUES PRONOSTIQUES

Plusieurs caractères histologiques ont été décrits afin d'essayer de déterminer le degré de malignité de la tumeur et le pronostic de telle ou telle lésion. A.C. Allen, après avoir étudié 934 cas de mélanomes à la fois, et après avoir relié l'aspect histologique des tumeurs avec l'évolution du malade, décrit les caractères suivants :

1 - Lésions superficielles ou profondes

Les lésions profondes, larges, et s'infiltrant dans le derme, entraînant un pronostic beaucoup plus fâcheux que les petites lésions superficielles.

9,1 % des cas étudiés par Allen avaient des lésions superficielles, et parmi ceux-ci (à l'exclusion des lésions des muqueuses qui s'avérèrent être rapidement fatales) 74 % survécurent entre 5 et 18 ans ; proportion extrêmement élevée par rapport aux chiffres habituels de curabilité des mélanomes.

2 - Pigmentation

Il a été démontré à plusieurs reprises que le degré de pigmentation d'une tumeur (ou, histologiquement, la quantité de grains de mélanine) est à priori sans aucun rapport avec la virulence de cette tumeur. Cependant, il importe de rappeler que toute augmentation de pigmentation d'une lésion pigmentaire est un signe dangereux.

3 - Reaction inflammatoire

La réaction inflammatoire présente dans une tumeur pigmentaire n'a pas plus de valeur pour le pronostic que sa pigmentation. Tout naevus marginal actif présente une réaction inflammatoire plus ou moins marquée avec infiltration dans les tissus voisins de lymphocytes, histiocyte, plasmocytes et parfois même poly-nucléaires et eosinophyles.

4 - Ulcération

Toute ulcération d'une tumeur pigmentaire, par contre, a une valeur pour le pronostic très importante. Dans n'importe quel cas où une ulcération résulte de l'acantholyse et la dégénérescence des cellules épidermiques envahies par le néoplasme, on peut s'attendre à avoir une invasion analogue en profondeur dans le derme avec envahissement des vaisseaux et lymphatiques. Ceci est actuellement confirmé cliniquement, et les constatations suivantes sont très fréquentes :

- Plus la lésion est large, plus la proportion d'ulcération est grande.
- Les ulcérations sont beaucoup plus fréquentes dans des lésions de même taille, mais à évolution plus rapide et grave.
- Les ulcérations sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, et il est reconnu que les mélanomes présentent un meilleur pronostic chez les femmes que chez les hommes.

Tomkins, en reliant taille et ulcération avec le pronostic, démontra que 5 % seulement des 22 cas avec lésions non ulcérées de moins de 2 cms de diamètre étaient décédés au bout de 5 ans, alors que, dans les lésions ulcérées, 69-71 % des cas (selon la taille de la tumeur) étaient décédés.

5 - Hyperplasie épithéliale

Cette hyperplasie est pratiquement constante dans les mélanomes marginaux. Elle peut être de deux types :

- Acanthose diffuse et épaissement de l'épiderme.

- Pseudo-épithéliomatose s'étendant dans le derme.

Cette hyperplasie peut être masquée par des ulcérations ou par invasion par la tumeur. Le degré de cette hyperplasie, selon certains auteurs, aurait une valeur pronostique.

6 - Figures mitotiques

Bien que les mitoses ne soient pas indispensables pour poser un diagnostic de mélanome malin, lorsqu'elles sont présentes leur nombre a une grande valeur pronostique.

Allen, dans sa série, présente les chiffres suivants : 72,4 % des cas ayant survécu 5 ans présentaient moins de deux mitoses par champ microscopique, alors que le pronostic des lésions avec de nombreuses mitoses était souvent plus fâcheux.

7 - Pléomorphisme cellulaire

De même que les mitoses, les irrégularités cellulaires de contour, taille, coloration (portant surtout sur le noyau) sont beaucoup plus nombreuses dans les cas fatals (37 %) que chez les malades ayant survécu 5 ans (17 %).

8 - Invasion vasculaire

En résumé, on peut donc dire que le pronostic est d'autant plus fâcheux que la tumeur est large, profonde, ulcérée, et qu'elle présente de nombreuses mitoses et un pléomorphisme cellulaire marqué.

Il importe, de plus, de noter le pronostic habituellement très sévère des mélanomes provenant des muqueuses ; Allen rapporte dans sa série de 51 cas, une mortalité de 97 %. On tend à expliquer cette gravité des mélanomes des muqueuses par plusieurs faits :

- Diagnostic et traitement tardif.
- Ulcérations et infections fréquentes.
- Difficulté d'exérèse large.

- Pléomorphisme cellulaire et mitoses plus nombreuses.

X - PROPAGATION ET METASTASES DES MELANOMES

Les mélanomes se propagent par trois modes différents.

1 - Perméation lymphatique

Ceci est le mode de propagation le plus commun et se manifeste par des nodules sous-cutanés pigmentés ou non pigmentés, qui s'étalent le long du courant lymphatique, s'accroissent et augmentent en nombre, pour parfois se rejoindre et former une large masse tumorale. Un degré de plus dans cette invasion par perméation lymphatique, et on a ce que l'on appelle : "La Mélanose Diffuse" telle que Odel, Montgomery et Horton la décrivirent en 1937.

La littérature médicale américaine rapporte environ 20 cas de mélanose diffuse.

2 - Métastases lymphatiques

La propagation peut aussi se faire par embolie cancéreuse détachée de la tumeur initiale, envahissant un vaisseau lymphatique, et atteignant les ganglions lymphatiques régionaux, sans s'implanter par perméation sur son chemin. Le mélanome se manifeste fréquemment par une lymphadénopathie, comme premier signe ayant attiré l'attention du malade.

3 - Propagation vasculaire

Bien que ce type d'invasion soit habituellement plus tardif que les métastases lymphatiques, il est extrêmement fréquent et peut être très rapide. Il n'existe pas d'organe qui soit à l'abri des métastases de mélanomes : foie, poumons, cerveau, os de n'importe quel type, rein, rate, mésentère, tube digestif en entier, et même le coeur (Myocarde, muscles papillaires et valves).

Deux cas rapportés par Friedman et Lederer illustrent bien cette facilité propre aux cellules de mélanomes de s'implanter sur n'importe quel organe : le premier cas est celui d'un mélanome oculaire : le sujet atteint est décédé 4 ans après énucléation. La nécropsie révéla des métastases généralisées indépendantes des poumons, du sein gauche, de la plèvre, du péricarde, du coeur, du diaphragme, du péritoine, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, des reins, surrénales, utérus, os, dure-mère ; et enfin la peau et les ganglions lymphatiques étaient envahis en plusieurs points.

Le second cas est celui d'un mélanome du visage, le malade étant décédé 20 mois après excision locale ; la nécropsie démontra des métastases cutanées et lymphatiques nombreuses, invasion du mésentère, de la plèvre, des poumons, des reins, surrénales, prostate, muscles et du cerveau.

Il importe de relever surtout la fréquence des métastases dans la prostate, le coeur, l'utérus et la vésicule biliaire, qui sont très rarement le siège de métastases dans d'autres tumeurs malignes.

La fréquence des métastases cardiaques rapportée pour d'autres cancers varie entre 0,29 % (sur 37.000 cancers : Nicholls) et 0,48 % (sur 8.550 cancers : Synburner). L'utérus est envahi dans environ 1 % des cancers viscéraux ; et la vésicule biliaire plus rarement encore, si l'on exclut les cas par invasion directe. La prostate est exceptionnellement envahie par des métastases.

C'est la rapidité des métastases généralisées par voie vasculaire qui fait des mélanomes le seul cancer cutané à pronostic aussi sérieux ; environ 40-60 % des sujets se présentant pour traitement sont déjà le siège de métastases sanguines, et aucune chirurgie, aussi étendue soit-elle, ne pourra guérir ces sujets.

- C H A P I T R E I V -

FACTEURS ETIOLOGIQUES DES MELANOMES.

Puisque l'étiologie des mélanomes, comme celle de toute autre tumeur maligne, est encore obscure, il importe d'étudier deux types de facteurs :

- La lésion pré-cancéreuse,
- Les facteurs étiologiques secondaires.

I - LES NAEVI ET LEUR POTENTIEL PRE-CANCEREUX

Il n'existe pratiquement pas de sujet qui ne présente pas de naevi cutanés, et, en moyenne, on compte environ 15-20 naevi par sujet ; cependant les tumeurs pigmentaires malignes sont relativement rares parmi les cancers cutanés, de sorte qu'on compte environ un mélanome pour chaque million de naevi ; il est donc évident qu'on ne peut pas considérer tous les naevi comme des lésions pré-cancéreuses.

Cependant il existe sans aucun doute une parenté entre naevus et mélanome puisque la majorité des mélanomes naissent à partir de naevi pré-existants. Le tableau suivant indique le pourcentage de mélanomes prenant naissance dans un naevus dans les séries des auteurs suivants :

Affleck	317 cas de mélanomes,	83,8 %	naevi pré-existants	
Hall et Al.	159 cas	"	70,4 %	" "
Webster, Stevenson, Stout	162 cas	"	65,4 %	" "
Ackerman	75 cas	"	61,3 %	" "
Daland et Holmes(1959)	174 cas	"	18 %	" "
Daland (1959)	170 cas	"	48 %	" "

Quels sont donc les naevi qu'on peut considérer comme dangereux et pré-curseurs des mélanomes ?

1 - Maturation des naevi

Après avoir étudié les différents types anatomo-pathologiques de naevi, et compte tenu du fait que seuls les naevi à activité marginale dermo-épidermique sont potentiellement malins, il importe de pouvoir reconnaître cliniquement ces derniers ; ce sont essentiellement les naevi marginaux, les naevi composés et les mélanomes juvéniles.

Tous les naevi passent essentiellement par trois stades avant d'atteindre le degré de maturité complète qui est celui de naevus intra-dermique ; ce sont : le naevus marginal, le naevus composé, et enfin le naevus intra-dermique ; ce dernier est toujours bénin, et ce sont uniquement les stades à maturation incomplète qui comportent un risque de transformation maligne.

Cette maturation, pour des raisons qui nous sont inconnues, est habituellement extrêmement lente et s'arrête très tôt dans les régions des pieds, des mains et des organes génitaux ; il s'ensuit donc que tous les naevi de ces régions sont en général des naevi marginaux et, par conséquent, à haut potentiel de malignité.

2 - Différents types cliniques de naevi

On peut donc d'emblée limiter les lésions pigmentaires pré-malignes aux naevi dermo-épidermiques, ou à ceux qui ont conservé une portion dermo-épidermique (naevi composés ou mélanomes juvéniles). Certains cas de mélanomes ont été décrits comme prenant naissance dans un naevus intradermique pur ; ces cas sont probablement tous des mélanomes prenant naissance dans la portion superficielle d'un naevus composé, où la portion dermo-épidermique n'est pas reconnue, ou a été complètement détruite par le mélanome ; ou encore ces cas peuvent être des métastases intra-dermiques d'un mélanome primaire se trouvant ailleurs, qui est passé inaperçu.

Les naevi bleus ne sont presque jamais le siège de transformation maligne ; les ouvrages parus sur ce sujet rapportent quelques cas de naevi bleus devenus malins, mais ceux-ci sont l'exception ; E.R. Fisher rapporte un cas de ce genre en 1956, où un naevus bleu de longue durée subit une transformation maligne, mais la plupart des cas dits malins à cause de l'apparition de métastases après résection d'un naevus bleu, sont probablement une coïncidence d'un naevus bleu et de métastases causées par un naevus dermo-épidermique transformé, et à siège inconnu (ceux-ci sont suffisamment fréquents pour nous permettre de supposer une telle coïncidence).

Cependant il est bien établi que seul un petit nombre de mélanomes prennent naissance dans un naevus "congénital" ; et que la plupart des mélanomes apparaissent soit d'emblée, soit, beaucoup plus souvent, dans une lésion pigmentée de plus ou moins récente apparition. Dubreuil, en 1894, appela ces lésions "lentigo malin du vieillard" et, plus tard, changea cette dénomination en "mélanose circonscrite pré-cancéreuse", Decker et Kumer, en 1931, appelèrent ces lésions "naevus tardif" ; et Becker, en 1954, fut le premier à mettre l'accent sur la différence de valeur du pronostic entre ces naevi et les naevi dermo-épidermiques d'origine congénitale ; il appela ces lésions pigmentaires qui apparaissent chez l'adulte : "Lentigo malin" pour indiquer la nature pré-cancéreuse (ou peut-être même cancéreuse d'emblée ? ...) de ces lésions en particulier.

B. Schaffer, d'après l'aspect clinique des différents naevi, distingue 8 groupes de naevi différents :

- Les naevi complètement plats.

Ceux-ci sont en général soit des taches lentigineuses (naevus marginal inactif) 28,5 % soit des naevi dermo-épidermiques purs : 42,9 %, soit des naevi composés : 23,6 % ; donc 95 % de ces naevi comportent une portion dermo-épidermique.

Parmi ceux-ci, les naevi dermo-épidermiques purs présentent presque toujours un aspect bigarré à coloration irrégulière, et leurs bords sont habituellement anguleux et irréguliers ; ces naevi sont ceux qui détiennent le plus grand potentiel de malignité.

- Naevi aplatis mais légèrement surélevés

77 % de ceux-ci, dans le groupe de Schaffer (Voir le tableau I suivant), furent histologiquement identifiés comme étant des naevi composés avec portion dermo-épidermique.

- Lésion surélevée avec halo périphérique plat

Tous les 13 cas de ce groupe étaient des naevi composés avec portion dermo-épidermique d'activité variable.

- Lésions verruqueuses

Parmi celles-ci, 23 % étaient des naevi intra-dermiques purs ; 15 % des mélanomes juvéniles, et le reste des naevi composés. Donc 77 % de ce dernier groupe ont une portion dermo-épidermique.

- Lésions polypoides, sessiles, papillomatouses, ou en dôme

La grande majorité des cas dans ces quatre derniers groupes étaient des naevi intra-dermiques purs, donc sans aucun danger de transformation maligne.

TABLEAU I

ASPECTS CLINIQUES DES DIFFERENTS TYPES DE NAEVI (d'après SCHAFER)

Histologie	Plat	Surélevé	Halo	Verruqueux	Polypoïde	Séssile	Dôme	Papillomateuse
Marginal	9	0	0	0	0	0	0	0
Composés	5	7	13	18	0	0	6	0
Mol. Juvén.	0	0	0	2	0	0	2	0
Intradermique	0	2	0	6	4	14	97	10
Lentigines	0	0	0	0	0	0	0	0
Naevus bleu	1	0	0	0	0	0	2	0
Total 204 cas	21	9	13	26	4	14	107	10

La présence de poils dans un naevus a longtemps été acceptée comme un signe de bénignité garantie ; c'est sans aucun doute un signe rassurant puisque laplupart de ces naevi sont intra-dermiques ; cependant, dans certains cas, ils peuvent être composés, et donc comporter un certain danger.

Donc, pour nous résumer, le potentiel de malignité d'un naevus est essentiellement déterminé par son aspect clinique, qui doit aider le clinicien à en déduire la nature histologique. Les quatre premiers groupes décrits par Schaffer doivent être considérés comme pré-cancéreux, puisque la proportion de ces lésions contenant du tissu naevique marginal est très grande. D'autre part le siège du naevus donne parfois

une indication sur la nature histologique de la lésion. Ainsi, par exemple : les naevi de la plante des pieds, de la paume des mains et des organes génitaux sont presque toujours des naevi marginaux, donc à grand potentiel pré-cancéreux.

3 - Signes de transformation maligne des naevi

N'importe lequel des changements suivants survenant dans un naevus est signe de transformation maligne du naevus et implique une nécessité impérieuse d'excision large.

- Changement brusque de couleur, ou étalement du pigment autour du naevus.
- Réaction inflammatoire locale ou régionale ; lymphadénopathie.
- Ulcération et apparition de croûte.
- Saignement.
- Douleurs ou prurit.
- Accroissement soudain de la taille ou surélévation d'une lésion préalablement aplatie.

II - A G E.

1 - Age pré-pubertaire

Les mélanomes malins vrais, à l'exclusion de ceux transmis au cours d'une grossesse et des mélanomes juvéniles, sont extrêmement rares avant la puberté.

Les premiers cas rapportés (cités par S. Spitz) furent ceux de H.E. Coe en 1925, Milian et Perin en 1930, Perin et Blaire en 1937, Sweet et Connerty en 1941, Webster, Stevenson et Stout en 1944, Rousso en 1947, et enfin Spitz et Pearson en 1948. La plupart de ces cas furent étayés soit par des images histologiques, soit par le développement de

métastases ; mais jusqu'à cette date, l'attention fut attirée uniquement sur le fait que les mélanomes avant la puberté se comportent très rarement comme des tumeurs malignes vraies. A cette date Sophie Spitz démontra que les mélanomes malins vrais existent chez l'enfant mais qu'ils sont rares, alors que tous les autres mélanomes, malgré leur ressemblance histologique, sont des tumeurs différentes (qu'elle appela "mélanome Juvénile") et à comportement bénin.

D'autres cas de mélanomes malins vrais furent décrits après cette date : Mac Donald en 1948, Coffey et Berkloy en 1951, Traux et Page en 1952 et enfin Mac Williams en 1954 ; certains étayés, d'autres pas. Mais le fait est que, contrairement à ce que l'on croyait quinze ans plus tôt, les mélanomes malins existent avant la puberté ; Allen et Spitz citent 9 cas en 1957 avec évolution fatale dans 3 cas ; et Mac Whorter rapporte 5 cas avec évolution fatale dans 3 cas. Les séries considérables de ces deux auteurs et la paucité des mélanomes malins pré-pubertaires sont une indication de l'extrême rareté de ces tumeurs malignes à l'âge pré-pubertaire.

Les mélanomes juvéniles (ou mélanomes pré-pubertaires), leur aspect histologique, leur potentiel de malignité et leur diagnostic différentiel, furent étudiés dans un chapitre précédent.

2 - Après la puberté

Au delà de la puberté il existe encore un certain rapport entre l'âge et la fréquence des mélanomes malins. Environ 62,7 % des cas surviennent dans le 4^e, 5^e et 6^e décades, (A.C. Allen) ce qui est analogue à la fréquence des autres cancers. L'âge moyen des individus présentant des mélanomes malins est 47 ans.

La fréquence des mélanomes par rapport à l'âge dans la série d'Allen est présentée dans le tableau suivant :

de la puberté à 20 ans	3,2 %
de 21 à 30 "	12,4 %

do la puborté à 40 ans	20,2 %
" 41 à 50 ans	21,5 %
" 51 " 60 "	21,0 %
" 61 " 70 "	14,8 %
" 71 " 80 "	6,9 %

Toutes les séries présentées dans le chapitre suivant rapportent une incidence par rapport à l'âge, plus ou moins semblable ; certains avec un maximum de fréquence entre 30 et 40 ans, d'autres avec un maximum entre 40 et 50, et d'autres enfin entre 50 et 60 ans ; tous cependant présentent un maximum de fréquence dans l'une de ces trois décades, avec une incidence très voisine dans toutes les trois décades. Certains auteurs rapportent une fréquence aussi élevée entre 60 et 80 ans.

III - COULEUR DE LA PEAU ET FACTEUR RACIAL

La rareté relative des mélanomes malins chez les individus de race noire est une autre question qui est très discutée.

R. Matas, en 1896, fut le premier à relever le fait que les mélanomes malins sont rares chez les nègres ; il expliqua cette observation par la supposition que chez ces sujets à mélanoblastes nombreux et à pigmentation normalement abondante, il existerait un système de contrôle physiologique des phénomènes pigmentaires plus puissant et spécialisé que chez les sujets blancs, qui empêcherait la prolifération anarchique des cellules mélaniques.

Plusieurs rapports analogues suivirent celui de Matas, jusqu'en 1934-1936 lorsque Sequeira, De Ligneris et Hower, séparément, remarquèrent que ces tumeurs n'étaient pas tellement rares parmi les nègres Africains, Sequeira et Vint en font même une tumeur plus fréquente au Kenya et au Tanganyika qu'en Grande Bretagne ; Hower aussi, en présentant 47 cas, remarqua que ces tumeurs étaient 4 fois plus fréquentes chez les Nègres que chez les Arabes à teint plus clair.

Plus récemment, Muelling et Burdette (1948 - 1950) notèrent que, même aux Etats-Unis, les mélanomes malins n'étaient pas tellement rares chez les nègres. En 1950 Morris et Horn Jr. passèrent en revue tous les ouvrages publiés dans le monde, relevant 439 cas de mélanomes malins décollés chez des individus de race noire, dont 280 en Afrique, 158 aux Etats-Unis et un cas en France.

La plupart des études soulignant la rareté des mélanomes chez les nègres, émanent d'institutions où la majorité des sujets traités sont des blancs ; si, dans ces mêmes institutions, nous comparons le nombre de mélanomes chez les sujets noirs par rapport au nombre total de malades noirs traités dans cette institution, au nombre de mélanomes chez les sujets blancs par rapport au nombre total de malades blancs traités pendant la même période, on remarque qu'en réalité la fréquence des mélanomes n'est pas tellement plus faible chez les nègres que chez les sujets blancs ; et les rapports de : 1 : 1,8 ; 1 : 2,1 et 4,4 : 1 sont respectivement rapportés par Winsett, Muelling et Burdett, et Morris et Horn, pour indiquer la fréquence des mélanomes chez les nègres par rapport à leur fréquence chez les sujets blancs.

Cependant une étude de la fréquence des mélanomes malins suivant le teint de l'individu indique que ces tumeurs sont d'autant plus fréquentes que les sujets sont pâles ou blonds G.T. Pack rapporte que bien que 11 % seulement des Américains soient blonds ou roux, plus de 75 % des mélanomes malins surviennent dans ce groupe d'individus, et que, dans ce groupe, les sujets les plus susceptibles d'être atteints sont les individus blond-roux, à nombreuses taches de rousseur et sensibles aux coups de soleil.

Tous les autres facteurs étiologiques s'appliquent de la même manière aux sujets noirs. Sur les 439 cas présentés par Morris et Horn, 4 seulement étaient des mélanomes malins pré-pubertaires (proportion plus élevée que chez les blancs). Les facteurs sexe, siège et traumatismes sont les mêmes que pour les sujets blancs. Enfin, la question des naevi préexistants est encore très discutée en raison de la rareté des naevi chez les nègres. (En Afrique, cependant, Hower signale la présence de naevi chez environ 95 % des nègres) sur les 439 cas rapportés par Morris et Horn, 13 se développèrent définitivement sur des naevi pré-existants.

IV - SIEGE ET REPARTITION ANATOMIQUE DES MELANOMES ET NAEVI

1 - Mélanomes et naevi cutanés

Le siège d'une lésion pigmentaire de la peau est d'importance majeure dans le pronostic et les indications d'exérèse prophylactique ; il existe en moyenne 16 à 20 naevi par individu, et il est évident qu'on ne peut absolument pas opérer tous ces naevi.

En partant simplement de l'observation, il est bien établi : d'une part, que, alors que les naevi de la peau de la plante des pieds, de la paume des mains et des organes génitaux sont très rares, les tumeurs pigmentaires malignes sont relativement fréquentes dans ces régions ; d'autre part, que la grande majorité des naevi de ces mêmes régions sont des naevi dermo-épidermiques. En conséquence, la plupart des chirurgiens sont pour une intervention chirurgicale dans ce groupe de lésions.

G.T. Pack, en 1952, présenta un rapport détaillé sur la répartition des naevi et autres lésions pigmentaires chez :

- 1.000 sujets asymptomatiques ne présentant pour un examen routinier,
- 840 sujets qui se présentèrent pour exérèse d'un naevus.
- 1.222 sujets chez qui des mélanomes malins furent exérés.

Le tableau II expose les résultats rapportés par Pack.

Par ailleurs, il importe de noter :

a - La fréquence des mélanomes des membres inférieurs comparés aux membres supérieurs ; et, d'autre part, la fréquence des naevi du membre supérieur comparé au membre inférieur.

b - Les mélanomes de la tête et du cou sont 2 fois plus fréquents que les naevi de la même région ; d'autre part, le nombre de naevi opérés sur le visage et le cou est hors de proportion avec la fréquence ou le danger de transformation maligne de ces lésions. Ceci est explicable par l'intérêt que le malade porte à ces régions pour des raisons esthétiques.

c - On remarque de nouveau la fréquence relative des mélanomes de la plante des pieds, de la paume des mains et des organes génitaux, comparée à l'absence presque complète de naevi dans ces mêmes régions.

<u>TABLEAU II</u> <u>REPARTITION REGIONALE DES NAEVI ET DES MELANOMES (SELON PACK)</u>			
Siège	Examen routinier	Naevi excisés	Mélanomes
Nombre de sujets	1.000	840	1.222
Nombre de lésions	14.609	1.070	1.235
=====			
Tête et cou	13,2 %	49,4 %	28,9 %
<u>Membres supérieurs</u>	30,2 %	9,1 %	10,9 %
paume des mains et région sous-unguiale	0	0	2,4 %
Tronc	39,3 %	25,1 %	23,6 %
<u>Membres inférieurs</u>	17,2 %	16,4 %	29,6 %
plante des pieds et région sous-unguiale	0	1 %	6,4 %
Organes recto-génitaux	0	0	4,3 %
Siège indéterminé			2,6 %

La répartition des mélanomes dans les différentes régions de la peau suivant d'autres auteurs, varie peu de celle qui est rapportée par Pack. (Tableau III). En général, les membres inférieurs constituent le siège le plus fréquent des mélanomes, suivis de près par la tête et le cou. Les membres supérieurs sont le siège d'un peu plus du dixième des mélanomes. Il est surtout intéressant de noter que, dans 2,4 % à 10,5 % des cas, selon la série, la lésion primaire ne put être retrouvée.

TABLEAU III

FREQUENCE RELATIVE DES MELANOMES DANS LES DIFFERENTES REGIONS CUTANÉES

Autour	Membres Inf.	Tête et cou	Tronc	Membres Sup.	Indéterminé
Ackerman	35 %	32 %	24 %	9 %	
Adaire	24,7 %	21,3 %	21 %	12,5 %	2,5 %
Daland & Holmes	31,6 %	25,2 %	17,8 %	6,4 %	2,3 %
De Cholnoky	26 %	40 %		15 %	
Sylvon	31 %	33,6 %	26,6 %	8,4 %	0,3 %
Webster	31,4 %	27,1 %	17,2 %	14,8 %	10,4 %
Wright	27 %	26 %	28 %	13 %	2 %
Dickson	30 %	31,5 %	17,7 %	13,8 %	2 %
Royster et Baker	35,3 %	26,5 %	22,5 %	13,7 %	
Preston et Al.	22,2 %	14,7 %	27,1 %	8,9 %	7,6 %
Meyer & Gumpert	31,5 %	30,5 %	25 %	12 %	
Pack	29,6 %	28,9 %	23,6 %	10,9 %	2,6 %
Lund & Ihnon	29 %	28,5 %	28,5 %	9,5 %	
Hall et al.	21,9 %	30,6 %	23,1 %	21,9 %	7,5 %
Mac Donald	21,2 %	18,6 %	18,6 %	11,8 %	7,2 %
Stewart et al.	28,3 %	38 %	13 %	9,8 %	
Driver & Mac Vicar	36,6 %	41,7 %	10 %	11,7 %	
Affleck	25,6 %	23,7 %	22,2 %	23,8 %	
Oschner	25 %	22,5 %	22,5 %	13,5 %	10,5 %

2 - Mélanomes non cutanés

Dans certains cas, rares il est vrai, on retrouve des mélanomes en dehors des téguments cutanés ; je passerai outre les mélanomes oculaires puisque ceux-ci sont bien reconnus, fréquents, et font partie du domaine de l'ophtalmologie. Les muqueuses constituent le siège le plus fréquent des mélanomes en dehors de la peau, et parmi les muqueuses, surtout celles de l'oropharynx et les muqueuses uro-recto-génitales. A.C. Allen, dans sa série de plus de 900 mélanomes, décrit 62 mélanomes des muqueuses (lésions primaires dans les muqueuses) ainsi réparties :

- Oropharynx : - muqueuses nasales	8
sinus	2
lèvres	5
muqueuses buccales	1
gencives	4
palais	8
langue	1
- Muqueuses périnéales : -	
Anus et rectum	9
vulve	9
clitoris	5
vagin	3
verge	2
urètre	1

Les mélanomes des muqueuses sont relativement plus fréquents chez la femme, et Pack, après avoir étudié 1235 cas, nota que, chez les femmes, les lésions, dans plus de 7 % des cas, étaient localisées dans les muqueuses génitales. Les lésions des muqueuses oropharyngées sont relativement fréquentes chez les femmes noires (Baxter), bien qu'elles soient en général assez rares (Chandley et al., après avoir passé en revue toute la littérature médicale, ne relèvent que 105 cas).

Le pronostic des lésions des muqueuses est très obscur et la mortalité est, dans ces cas, extrêmement élevée.

L'explication histogénétique de ces mélanomes est, comme pour les mélanomes cutanés, très discutée. Les auteurs qui font des mélanomes des tumeurs essentiellement épidermiques (Allen et son école), expliquent la présence de ces tumeurs dans les muqueuses par une métaplasie locale préalable de l'épithélium muqueux en un épithélium stratifié. Les neurogénistes qui font des mélanomes une tumeur des mélanocytes, expliquent ces tumeurs par la présence de mélanoblastes aberrants qui n'ont pas terminé leur migration et qui demeurent dans les muqueuses.

Des mélanomes ont été décrits, même en dehors des muqueuses, dans les régions les plus inattendues. La plupart des auteurs refusent d'accepter ces mélanomes comme des tumeurs primaires et les considèrent comme des métastases d'un mélanome à siège inconnu. Le tableau IV indique le siège de quelques mélanomes rapportés comme des lésions primaires. Cependant, connaissant la grande facilité avec laquelle les mélanomes envoient des métastases dans tous ces organes, il est difficile de résister à la tentation de faire de tous ces mélanomes des métastases de lésions primaires d'origine méconnue.

TABEAU IV

QUELQUES SIEGES RARES DE MELANOMES MALINS

<u>Siège</u>	<u>Rapportés par</u>
Nerfs optiques	POSEY
Glandes mammaires	PACK et LIVINGSTON ; AFFLECK ; GATCH
Vessie	WHEELLOCK
Nerfs périphériques	MASSON
Oesophage	JALESKI, BRODEBS, HEIM, FLEMING, BOYD et al.
Intestin grêle	GORDEN
Ovaires	OTHEN
Inclusion épidermoïde de l'ovaire .	MARCIAL ROJAS
Vagin et col utérin	SIMMONS
Leptoméninges	AKELANTIS
Surrénales	MAC LAGHLAN
Poumon	TODD
Foie	ROSENTHAL
Vésicule biliaire	WALSH ; KAZMANN
Larynx	CURTISS
Ampoule de Vater	COOKS
Glandes parotides	JORGENSEN ; HEIM
Urètre	HEIM ; MAC BURNEY ; ABRAMS ; UPTON
Organes génitaux mâles	PACK et LIVINGSTON

V - XERODERMA PIGMENTOSUM

Il serait intéressant de déterminer la fréquence des mélanomes chez les sujets atteints de xeroderma pigmentosum, puisqu'il est bien connu que ces sujets développent presque invariablement des cancers cutanés multiples des régions atteintes.

La xeroderma pigmentosum est une affection cutanée héréditaire extrêmement rare et caractérisée par une hypersensitivité des téguments aux rayons ultra-violetts (Environ 360 cas rapportés jusqu'à ce jour dans les ouvrages parus dans le monde entier). C'est une lésion essentiellement érythématosquameuse à aspects multiples chez un même sujet : atrophie ; hyperkératose ; télangiectasie ; pigmentation anormale ; dépigmentation, etc...

Nicolas et Favre en 1927 rapportèrent 5 cas de mélanome ayant pris naissance dans des lésions de xeroderma pigmentosum ; Foldvarri en 1934, et Florer en 1937, en décrivent un cas chacun ; Marenlender et Ginzburgewa en décrivent un autre. La littérature médicale Anglo-Américaine présente deux cas de mélanome développés sur des lésions de xeroderma pigmentosum et qui apparurent en même temps que de multiples cancers cutanés. Le cas décrit par Van Patter développa 3 mélanocancers et 6 cancers cutanés du visage, tous paraissant être des lésions primaires développées sur des lésions de xeroderma pigmentosum ; la malade était encore en bonne santé apparente 9 ans après la résection du premier mélanome et un an après la résection du dernier.

Il semble donc que cette affection cutanée héréditaire, très rare, prédispose aux affections néoplasiques cutanées en général, y compris les mélanomes.

VI - ROLE DES TRAUMATISMES DANS LE DECLENCHEMENT

DE LA TRANSFORMATION MALIGNES DES NAEVI.

Des traumatismes de tout genre ont été incriminés dans la transformation maligne des naevi ; en fait, il est tout à fait improbable qu'un traumatisme unique puisse déclencher le processus ; c'est plutôt à une irritation chronique et prolongée qu'on pourrait attribuer ce rôle. Dans plus de 50 % des cas, les malades associent les signes de transformation d'un naevus (saignement, ulcération, inflammation) à une irritation répétée, par exemple : ceinture, col de chemise, corset, bretelle, souliers, rasoir mécanique, etc... etc... Cependant même dans ces cas, peut-on accepter ces observations comme une relation de cause à effet ; ne doit-on pas plutôt penser que l'irritation chronique, habituellement inoffensive, a uniquement provoqué l'ulcération ou le saignement d'une lésion déjà maligne, et donc sensible à ce traumatisme ?

Les opinions à ce sujet aussi sont partagées, et la majorité des auteurs admettent les traumatismes comme un facteur étiologique défini. Cependant un point est certain, c'est qu'un traumatisme unique ne cause probablement jamais la transformation d'une lésion bénigne, et, en aucun cas, on ne doit remettre l'exérèse chirurgicale d'un naevus douteux, de peur de provoquer sa transformation. Au contraire, les manipulations intempestives d'une lésion pigmentaire, telles que : l'électrolyse ou l'électro-coagulation, la cautérisation, les traitements locaux par des pâtes, des acides, la réfrigération, etc... etc..., doivent être formellement condamnées, car même si l'on réfute l'effet de ces traumatismes sur un naevus, on doit admettre le danger de leurs effets sur ces lésions si elles sont malignes.

VII - INFLUENCE HORMONALE SUR LES NAEVI ; FACTEURS ENDOCRINIENS.

Les processus endocriniens précis qui interviennent dans la transformation d'un naevus en mélanome sont encore obscurs. Le fait que les mélanomes malins à l'âge pré-pubertaire soient extrêmement rares, et que leur évolution après la puberté soit habituellement rapide, ainsi que d'autres observations telles que :

- L'augmentation soudaine du nombre et de la pigmentation des naevi chez l'adolescent après la puberté,
- L'extrême malignité et le pronostic presque invariablement fatal des mélanomes apparaissant pendant la grossesse,
- Le nombre de cas de mélanomes malins pré-pubertaires associés à des troubles du fonctionnement des surrénales, tout ceci tend de plus en plus à appuyer l'hypothèse d'un rôle endocrinien dans la transformation maligne des naevi mélanocytiques.

Les glandes qui, le plus probablement, interviennent dans ce processus, sont essentiellement : l'hypophyse, les surrénales, et les glandes génitales.

Le rôle du système endocrinien dans les fonctions mélanogénétiques normales et dans le contrôle des mélanocytes (qui fut examiné dans un chapitre précédent) est un point de plus à l'appui du rôle des glandes endocrines dans les phénomènes pigmentaires en général, y compris les tumeurs pigmentaires.

VIII - INFLUENCE D'UN MÉLANOME ACTIF SUR LES NAEVI COEXISTANTS.

L'action stimulante d'un mélanome sur les naevi coexistants chez un même sujet, est bien connue. Le mécanisme de cette stimulation n'est pas connu, mais est probablement de nature hormonale ou neuro-hormonale.

Cette action stimulante expliquerait la fréquence relative (1,28 % selon Pack ; 3,6 % selon Allen) des mélanomes primaires multiples chez un même individu, malgré la rareté de ces tumeurs dans la population en général (1,8 pour 100.000). A.C. Allen rapporte un cas où 7 mélanomes primaires furent opérés chez un même sujet au cours de trois ans (cet individu est asymptomatique 17 ans après sa dernière excision).

Il est important de rechercher attentivement ces lésions multiples chez un sujet présentant un mélanome et, d'autre part, il importe de les reconnaître en tant que lésions primaires multiples et de ne pas les confondre avec des métastases, où le pronostic est beaucoup plus sévère.

Il existe donc chez ces sujets une sorte de diathèse (qui est soit secondaire au mélanome, soit qui précède et favorise l'apparition du premier mélanome) qui serait favorable à la transformation du tissu naevique en mélanome ; on peut même dire que certains cas de soi-disant "récidives" locales sur la ligne d'incision d'une résection précédente, sont probablement des lésions primaires indépendantes, causées par la diathèse favorable à la transformation des tissus naeviques en mélanomes et développées sur du tissu naevique résiduel qui était présent autour du premier mélanome.

IX - FREQUENCE DES MELANOMES SUIVANT LE SEXE

La fréquence des mélanomes ne semble pas être modifié par le sexe, la plupart des rapports et revues collectives dans la littérature médicale font mention du sexe et de la fréquence relative chez les hommes et les femmes ; il semble que le sexe n'ait aucune influence sur la fréquence des mélanomes (tableau V). Cependant l'étude d'Allen, confrontant sexe et pronostic, se révéla extrêmement intéressante :

- Sur les 623 cas observés pendant 5 ans ou plus, après résection de leur mélanome, 123 (soit 19,7 %) étaient libres de toute tumeur. Cependant, en étudiant le pourcentage de guérisons séparément chez les hommes et chez les femmes, Allen remarqua que les résultats étaient nettement supérieurs dans le cas des femmes ; 26,2 % des femmes étaient guéries, contre 13,4 % des hommes.

Cette observation fut ultérieurement confirmée par de nombreux autres auteurs, et ceci de nouveau tend à confirmer le rôle du système endocrinien dans la biologie des mélanomes.

TABLEAU V

FREQUENCE DES MELANOMES SUIVANT LE SEXE

Auteurs	Nombre total de cas	Pourcentage Hommes	Pourcentage Femmes
Pack et Livingston	483	55 %	45 %
Butterworth & Klauder	50	58 %	42 %
Bickel & al.	107	41 %	59 %
Driver & Mac Vicar	60	55 %	45 %
Howes Bunkraut	32	44 %	56 %
Taussig & Torrey	35	45 %	55 %
Newel	35	55 %	45 %
Peller	23	56 %	44 %
Baxter	54	65 %	35 %
Heim	31	55 %	45 %
Lund	73	48 %	52 %
Gilston	44	51 %	49 %
Allen	934	50,4 %	49,6 %
Pack	1.190	50 %	50 %
Etudes collectives	174 - 582	46 - 52,4 %	54 - 47,6 %

X - FACTEURS HEREDITAIRES ET TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE DES MELANOMES

Le rôle de l'hérédité dans l'étiologie des mélanomes n'est pas davantage démontré que dans n'importe quel autre cancer. Il est vrai que la tendance à avoir plusieurs naevi est héréditaire, mais ceux-ci sont tellement fréquents qu'on ne peut en aucun cas accepter ceci comme une preuve de l'existence d'un facteur héréditaire dans le développement des mélanomes. Il existe très certainement des facteurs héréditaires dans le développement des mélanomes chez les poissons et les chevaux gris ; (Cowley) mais malgré les quelques cas rapportés de mélanomes multiples dans une même famille, on ne peut pas affirmer qu'il existe un facteur héréditaire dans le développement des mélanomes humains.

Le pronostic extrêmement grave des mélanomes au cours de la grossesse a été démontré à plusieurs reprises, et surtout par Pack dans son rapport sur 34 cas de mélanomes associés à la grossesse, dont deux seulement survécurent 5 ans. Deux grandes questions se posent à ce sujet :

A - Quelles sont les possibilités de transmission des cellules de mélanomes de la mère au fœtus ?

B - L'avortement thérapeutique est-il indiqué, avec l'espoir d'arrêter l'évolution foudroyante des mélanomes de la grossesse ?

La réponse à la deuxième question est catégoriquement négative. L'évolution foudroyante des mélanomes, une fois déclenchée, ne peut pas être arrêtée par l'interruption de la grossesse ; en fait, cette évolution se poursuit souvent même après l'accouchement. Cependant Pack conseille à toutes ses malades en traitement pour un mélanome, d'éviter toute grossesse dans les deux ou trois ans (ou même les 5 ans) qui suivent l'exérèse, afin de laisser s'écouler un laps de temps suffisant pour affirmer une possibilité raisonnable de guérison, avant d'envisager une grossesse.

La question de la transmission transplacentaire des mélanomes de la mère au fœtus, est plus délicate ; elle est extrêmement rare, mais possible ; les cellules cancéreuses envahissent les villosités chorioniques ; de là elles passent dans les lacs sanguins du placenta, et envahissent le fœtus par la veine ombilicale.

Trois cas de métastases placentaire de mélanomes sont rapportés dans la littérature médicale anglo-américaine ; le cas de Markus en 1910, celui de Byrd et Mac Ganity en 1954, et celui de Reynolds en 1955. Cependant dans aucun de ces cas, le nouveau-né ne présenta de métastases, (bien qu'un seul de ces cas ait été observé pendant un temps suffisamment long pour affirmer l'absence totale de métastases). Deux cas de mélanomes maternels, avec mort du nouveau-né à 5 mois et 11 mois par mélanome diffus, furent rapportés ; l'un par Gottron et Gertler, l'autre par Dargeon, Eversol et Del Ducca. Dans le cas présenté par ces derniers, la mère succomba 4 jours après l'accouchement, des suites d'une perforation d'une métastase intestinale. Le seul cas de mélanome à transmission transplacentaire dans lequel on réussit à démontrer des métastases chez la mère, chez l'enfant et aussi dans le placenta fut présenté par Holland.

EXERESE PROPHYLACTIQUE DES NAEVI

=====

1 - INDICATIONS

A cause de l'extrême malignité et du pronostic grave des mélanomes, et malgré la rareté de ces tumeurs comparée à la fréquence des naevi en général, il importe d'essayer de reconnaître ce naevus, qui, parmi un million d'autres, est capable de se transformer en mélanome, et de s'en débarrasser. En considérant tous les facteurs étiologiques exposés précédemment, on peut, avec G.T. Pack, proposer la résection prophylactique de tous les naevi remplissant les conditions suivantes :

a - naevus qui présente n'importe lequel des signes de transformation de

crits plus haut.

- b - Naevi de la paume des mains, de la plante des pieds, des organes génitaux et des membranes muqueuses.
- c - Tout naevus qui est soumis à des traumatismes répétés.
- d - Toute lésion que l'on soupçonne être un mélanome juvénile doit être largement excisée avant la puberté.
- e - Tout naevus pigmenté foncé chez des individus à teint pâle.
- f - Tout naevus bleu foncé ou noir, aplati, à bords irréguliers, surtout lorsqu'il a fait sa première apparition à un âge avancé.
- g - Tout naevus un tant soit peu suspect ou présentant le moindre changement - chez les parturientes.

chez un individu ayant eu un mélanome dans les années précédentes.

Ces indications proposées par Pack ne sont évidemment pas uniformément acceptées ; les 4 premières indications sont impérieuses, alors que la 5ème et la 6ème sont très discutables et que la dernière est largement sujette à interprétation personnelle.

2 - TECHNIQUE DE RESECTION PROPHYLACTIQUE DES NAEVI.

Le seul cas où une biopsie partielle d'un naevus est recommandée, est celui des énormes naevi étalés., (naevi en maillot de bain, ou à autre disposition) dans lesquels l'exérèse totale serait mutilante et nécessiterait des greffes cutanées en un ou plusieurs stades, et où l'indication d'une telle exérèse ne peut être faite que sur la base d'un diagnostic histologique établi.

Dans tout autre cas, l'exérèse chirurgicale totale au scalpel, à froid, sous anesthésie locale, suivie d'examen histologique de la lésion, et, si possible, d'exams répétés du sujet à intervalles réguliers, est le traitement tout désigné.

Cependant ceci constitue l'un des plus grands champs de bataille entre chirurgiens et dermatologues, et la grande majorité des dermatologues préfèrent l'une des différentes techniques de destruction locale (électrodessiccation, électrolyse, cautérisation ou cryothérapie), dans le cas de naevi qu'ils considèrent cliniquement comme bénins ; les résultats de Shaw en 1948 démontrèrent qu'environ 80 % des dermatologues, considérés parmi les meilleurs, utilisent ~~presqu'~~ exclusivement ces méthodes. Ces manœuvres sont en réalité très dangereuses, et ceci pour plusieurs raisons :

- a - Le spécimen prélevé pour examen histologique (s'il est effectué) est en général insuffisant, brûlé, et insatisfaisant pour établir un diagnostic histologique avec certitude.
- b - L'exérèse est en général incomplète, permettant la persistance de cellules naeviques ; par conséquent les récurrences sont fréquentes.
- c - Le traumatisme causé par cette exérèse pourrait être un facteur de transformation maligne des tissus naeviques qui restent.
- d - Le résultat esthétique de ces interventions est souvent inférieur à celui obtenu par exérèse chirurgicale.
- e - Enfin la raison qui, en réalité, est la plus importante, est l'impossibilité d'être absolument certain que ce naevus qu'on a décidé d'exciser par crainte d'une transformation maligne ultérieure, n'est pas déjà le siège de cette transformation ; auquel cas le développement et la propagation de cette tumeur sont considérablement accélérés, devenant souvent foudroyante, après ces interventions intempestives et incomplètes. Malheureusement on est encore surpris par le nombre de cas de mélanomes qui arrivent chez le chirurgien après plusieurs manipulations de leur lésion. Il est bien connu que les chances de survie et de curabilité de telles lésions, sont automatiquement diminuées de moitié, (Pack rapporte un pourcentage de survie de 5 ans de 17 % pour les cas qui lui parvinrent après une ou plusieurs tentatives d'exérèse non chirurgicale, comparé à un pourcentage

de 39,9 % pour les mélanomes qui ne furent pas manipulés avant l'exérèse chirurgicale).

La radiothérapie est sans effet sur ces lésions qui sont essentiellement radio-résistantes, et les interventions chirurgicales radicales, d'autre part, ne sont ni nécessaires ni indiquées dans les naevi qui se présentent cliniquement comme des lésions bénignes, (même dans les mélanomes juvéniles) l'exérèse locale de la lésion et du tissu sous-cutané sous-jacent, avec une petite marge de peau apparemment normale autour de la lésion, est amplement suffisante.

- C H A P I T R E V -

TRAITEMENTS DES MELANOMES ET RESULTATS

VUE D'ENSEMBLE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Sylvén, en 1949, après avoir étudié 341 cas de mélanomes, déclara que : - " Des dommages irréparables sont causés tous les jours par des Instituts de Beauté, des Chiropédistes, et même par des médecins qui traitent avec ignorance des mélanomes avec des agents caustiques, cryothérapiques, électriques ou autres, retardant ainsi le diagnostic et le traitement correct", ... Sans parler des risques de dissémination.

Le pronostic d'un mélanome au moment du traitement définitif dépend en grande partie, toutes choses égales d'ailleurs, du point suivant : le mélanome a-t-il ou n'a-t-il pas été manipulé au préalable d'une façon intensive ? Pack obtint 2 fois plus de guérisons avec des cas traités par excision chirurgicale d'emblée, (39,9% survivant sans signe de tumeurs) qu'avec ceux opérés après coup, plus d'un mois après le traitement primitif. (17,0%)

La série de Royster aussi indique l'importance d'un traitement primaire définitif (39% de guérisons contre 12%). Aujourd'hui, il est presque universellement admis que le traitement des mélanomes est un traitement chirurgical, par excision au scalpel; il est également admis que ce traitement est loin de constituer la réponse au problème des mélanomes. C'est simplement une mesure temporaire (la meilleure aujourd'hui) jusqu'à la découverte de quelque agent pouvant agir sur les mélanocancers, d'une façon plus spécifique et curative.

I - TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical a longtemps consisté en une simple excision de la lésion; et ce n'est qu'après la description par Mandley, en 1907, de la propagation lymphatique de ces tumeurs d'une façon centrifuge le long des différents plans aponévrotiques, que l'on commença à envisager des résections de plus en plus considérables. Pemberton, en 1858, avait déjà décrit une excision large de la lésion primaire avec les lymphatiques régionaux, mais ce ne fut qu'après la description de Mandley, avec Pringle en 1908, que la résection large et profonde des mélanomes, en continuité avec les lymphatiques intermédiaires et régionaux, fut popularisée. Avec Pack, cette intervention a eu une grande vogue et ce dernier a même commencé au cours des dernières années, à conseiller des opérations ultraradicales et mutilantes, dans l'espoir d'améliorer les résultats actuels.

Il importe de distinguer dans les mélanomes deux types cliniques distincts par leur évolution.

- un type foudroyant, dans lequel les cellules cancéreuses envahissent le corps entier en utilisant le courant sanguin et donnant rapidement des métastases généralisées fatales. Ce type de mélanome n'offre aucun espoir de guérison, par n'importe quel type de chirurgie.

- l'autre forme de mélanome est celle où les cellules cancéreuses se propagent lentement par extension directe, permettant ici et là la persistance de tissu normal, et envahissant finalement les lymphatiques superficiels. De là, ces cellules atteignent les lymphatiques régionaux où elles sont bloquées temporairement avant d'envahir le courant sanguin. C'est dans ce groupe de mélanomes seulement que le chirurgien peut intervenir efficacement et n'est dans l'espoir que chaque malade, sauf preuve formelle du contraire, appartient à cette catégorie de mélanomes, que le chirurgien opère ces lésions; malheureusement, il est impossible de distinguer d'emblée ces deux formes de mélanomes: par conséquent, un certain nombre de mélanomes seront toujours opérés inutilement.

1 - Considérations générales

Quel que soit le type de résection ou d'opération adopté, certains principes techniques sont essentiels et doivent toujours être appliqués :

- a) - L'excision doit être "efficace, suffisante et radicale, et doit être effectuée avec dextérité " (Meyer).
- b) - L'anesthésie locale ne doit en aucun cas être utilisée, car elle cause une distension des tissus avec changement des tensions tissulaires et favorise donc les embolies de cellules cancéreuses.
- c) - Il faut éviter de manipuler la lésion elle-même ; il ne faut jamais couper dans la lésion, et même essayer de la recouvrir d'une couche imperméable avant de commencer. Dans ce sens il importe aussi de rappeler que toute biopsie partielle est à éviter.
- d) - La dissection doit être faite autant que possible dans le sens opposé au courant lymphatique.
- e) - Il faut éviter la manipulation brusque de tous les tissus du côté du spécimen à exciser. Il ne faut pas utiliser de rétracteurs pointus ou d'instruments coupants ; on peut utiliser pour rétraction une suture passée le long d'un bord du spécimen.
- f) - Tout instrument utilisé du côté du spécimen doit être abandonné et ne doit jamais être utilisé sur les tissus sains.

Il faut traiter les mélanomes avec le respect et la crainte qu'inspire le cancer le plus malin, " c'est une maladie vicieuse, qui détruit rapidement des sujets jeunes, en bonne santé apparente, en les frappant d'une mort tragique " (Meyer).

2) - Excision simple

L'excision simple des mélanomes doit être condamnée; les récurrences sont extrêmement fréquentes et les résultats très mauvais. Cependant, dans certaines localisations, le chirurgien hésite généralement à enlever trop de tissus, en particulier dans les lésions du visage. Certains chirurgiens de la tête et du cou ont même été jusqu'à déclarer que "le traitement et le type d'excision ont très peu de rapport avec le résultat final". Catlin ayant traité 53 cas sur 106 par excision locale simple, rapporte un taux de récurrence de 13,3% seulement et un taux de guérisons de 36% dont la plupart n'ont subi qu'une excision simple.

3) - Excision large

L'excision chirurgicale large des mélanomes est encore, en dépit des nombreux défensours de la chirurgie radicale et ultraradicale, le type d'opération le plus souvent utilisé aujourd'hui, et celui qui donne les meilleurs résultats (probablement à cause du type de lésion traité par cette technique relativement mineure).

Par "excision large" on entend une excision en entonnoir du mélanome et de 4-5 cms de peau apparemment normale autour du mélanome; en profondeur, l'excision comprend les tissus sous-cutanés, adipeux et aponévrotiques, en s'étalant de plus en plus, de sorte que la portion d'aponévrose excisée est plus large que celle de tissus sous-cutanés qui est encore plus large que le diamètre de peau prélevée.

Cette excision de la tumeur primaire est essentielle et doit faire partie de toute opération pour mélanome, même si elle n'en constitue pas le seul traitement; il serait ridicule de s'attaquer aux lymphatiques régionaux avant de traiter la tumeur primaire.

L'excision d'une large bande de tissu apparemment normal est indispensable, car les récidives locales sont fréquentes et sont causées par :

- 1° - Implantation dans le voisinage de la tumeur primaire de cellules cancéreuses demeurant latentes
- 2° - Tissu néoplasique laissé derrière
- 3° - Zone voisine de tissu naevique actif, secondairement transformé en mélanome (en fait les récidives présentent souvent l'aspect d'une deuxième tumeur primaire prenant naissance dans un naevus marginal),
- 4° - Infiltration du système lymphatique autour de la tumeur primaire avec réimplantation et formation de nodules satellites.

Donc, une excision large "suffisante" est celle qui, à l'examen histologique, démontre l'absence de ces 4 éléments sur une distance appréciable.

4) - Réséction des lymphatiques régionaux (évidement ganglionnaire)

C'est là que viennent s'affronter les diverses théories concernant le traitement des mélanomes . Plusieurs types de réséctions des lymphatiques sont possibles.

a) - Réséction thérapeutique des lymphatiques régionaux

Ici, la question ne se pose presque pas : tout sujet présentant une adénomégalie clinique soupçonnée d'être une métastase de mélanomes doit être soumis à une dissection radicale en bloc de la région lymphatique en question ; à moins qu'on ne puisse démontrer l'existence de métastases généralisées.

Si ces ganglions sont présents lors de la résection de la tumeur primaire, une excision en continuité (en bloc) du mélanome et de la région ganglionnaire doit être tentée; autrement une attente de 10 à 14 jours entre la résection de la tumeur primaire et la dissection des lymphatiques régionaux permettrait aux lymphatiques intermédiaires de "vider" leur contenu dans le "réservoir" régional.

Une adénomégalie n'est pas toujours indicative de métastases dans 100% des cas; 8% (Mc Cune) à 22% (Moyer) de ces ganglions sont négatifs. Cependant ceci est suffisamment rare pour ne pas y compter du tout.

b) - Résection élective des lymphatiques régionaux

1) - Définition

Une résection élective (ou prophylactique) des lymphatiques régionaux est une résection des ganglions régionaux; habituellement axillaires-inguinaux ou cervicaux - qui drainent la région où se trouve le mélanome, sans être cliniquement envahis.

Le tableau ci-après indique la fréquence des métastases lymphatiques des mélanomes, et explique la raison pour laquelle la plupart des chirurgiens adoptent aujourd'hui cette technique:

2) - Fréquence des métastases lymphatiques

(voir tableau , page suivante)

3) - Métastases occultes

R.E. Johnson, en 1957, compara les résultats de 65 cas de mélanomes ne présentant pas de métastases cliniquement repérables, ayant subi une résection locale large sans récurrence locale (donc à lésion primaire considérée guérie) sur lesquels 33 furent observés pour apparition de métastases et 32 furent soumis à une résection des ganglions lymphatiques régionaux.

Fréquence des métastases lymphatiques

I - CAS AVEC ADÉNOMÉGALIE

Wright	18 cas	16 + pour métastases
Preston	47 cas	46 + " "
Mac Cune	26 cas	24 + " "
Meyer	37 cas	29 + " "

II - CAS DE MÉTASTASES OCCULTES

1 - Résection prophylactique

Pack	17 cas	7 présentèrent un envahissement
Staley	37 cas	5 " "
Clarke	23 cas	3 " "
Mac Cune	16 cas	8 " "
Johnson	32 cas	18 " "
Meyer	29 cas	8 " "
Becker		50% " "

2 - Développement ultérieur de ganglions suivant une résection locale

Wright	73 cas	23,5%
Cade		42%
Preston et al.	33 cas	42%

Dans le 1er groupe: 7 développèrent des métastases ganglionnaires régionales

: 4 " " des nodules intermédiaires

Dans le 2ème groupe : 4 présentèrent des métastases occultes à l'examen histologique

6 développèrent des nodules intermédiaires

donc 21 des 65 cas étaient le siège de métastases occultes au moment de l'excision de leur lésion primaire, soit 32,3%. Le cinquième environ des mélanomes de la tête et du cou et la moitié des mélanomes du tronc et des extrémités avaient donc déjà envahi soit les lymphatiques intermédiaires, soit les ganglions régionaux.

Cette série de cas est trop limitée pour que l'on puisse comparer les résultats des 2 groupes séparément. Cependant, le résultat obtenu avec les 21 cas présentant des métastases occultes est pire que celui du groupe complet de 65 cas (28% de guérisons pour plus de 5 ans, contre 50% pour le groupe en entier) mais meilleur que le résultat obtenu avec les 14 lymphadénectomies pour des ganglions palpables (7,1% de guérisons pour plus de 5 ans).

Il importe, d'autre part, de souligner que sur les 12 sujets ayant des métastases occultes qui succombèrent à leur mélanome:

- 5 avaient comme premier et seul signe d'invasion une invasion lymphatique pendant une longue période avant l'apparition de métastases généralisées, donc une excision élective du groupe ganglionnaire régional avec des métastases occultes aurait peut-être réussi à prévenir ces fatalités.

- 2 avaient subi une résection élective des ganglions régionaux, mais pas en bloc; ils développèrent des nodules métastatiques lymphatiques, intercalés le long du plexus lymphatique, intermédiaire, qui eux furent à l'origine de métastases généralisées donc une excision en bloc aurait peut-être été une meilleure attaque chez ses sujets

- 3 ne subirent la résection des lymphatiques régionaux qu'après apparition de ganglions métastatiques;

deux d'entre eux avaient alors des métastases distantes. Donc ces deux cas au moins résulteront de la dissémination de métastases à partir des métastases occultes. Les trois autres cas développeront des nodules métastatiques intermédiaires qui, eux, furent à l'origine de métastases distantes; ces nodules auraient pu être prévenus par une excision en bloc de la tumeur primaire et des ganglions régionaux.

Donc, les métastases lymphatiques occultes présentes avec un mélanome, sont incontestablement des lésions potentiellement dangereuses, puisqu'elles constituent un centre permanent de dissémination à partir duquel peuvent naître des métastases sanguines à n'importe quel moment. D'autre part, ces métastases occultes sont présentes dans au moins un tiers des cas et ce pourcentage est probablement grossièrement sous-estimé à cause du nombre de ganglions dans un spécimen chirurgical qui passent inaperçus à l'anatomopathologiste, soit parce qu'ils ne sont du tout examinés histologiquement, soit parce que les sections examinées ne sont pas celles où se trouvent les métastases.

Il est donc raisonnable de conclure qu'une excision prophylactique des ganglions régionaux, de préférence en continuité avec la tumeur primaire, est probablement indiquée dans les mélanomes.

4) - Arguments pour et contre la résection prophylactique des lymphatiques régionaux.

Sont en faveur de cette opération :

- La fréquence et les dangers des métastases occultes
- L'impossibilité d'avoir une certitude clinique de l'absence de métastases,
- Le pronostic beaucoup plus fâcheux des métastases lymphatiques cliniquement évidentes.

Cependant, les facteurs suivants militent contre cette opération:

- L'impossibilité qu'il y a souvent à faire une résection en bloc, ou l'impossibilité d'être sûr que celle-ci est complète.
- Les récidives fréquentes des ganglions après résection radicale des ganglions régionaux, et fréquence des nodules lymphatiques métastatiques intermédiaires (dits "nodulos satellites").
- La fréquence de la propagation par voie sanguine

5) - Les différents groupes de ganglions régionaux

Trois groupes de ganglions, agissant comme barrage pour tout corps étranger circulant le long des différents courants lymphatiques, se prêtent admirablement à une résection radicale et complète sans grandes difficultés. Ce sont essentiellement :

1°) - Les ganglions de la région inguinale.

La résection de ces ganglions est indiquée dans les mélanomes des membres inférieurs et de la région sous-ombilicale de l'abdomen.

Les ganglions poplités n'ont pratiquement aucune valeur en tant que barrage pour les cellules cancéreuses, et ce sont les ganglions inguinaux qui seront excisés quel que soit le siège du mélanome dans le membre inférieur.

Il importe, au cours de cette résection, d'inclure :

- Les lymphatiques des tissus sous-cutanés on ne laissant qu'une épaisseur de peau de $1/4$ à $1/3$ de cm,
- Les ganglions et vaisseaux lymphatiques inguinaux superficiels dans le triangle de Scarpa et le long de la veine saphène interne
- Les lymphatiques inguinaux profonds autour des vaisseaux fémoraux et dans le canal de Hunter

- Et enfin, les ganglions iliaques externes en remontant aussi haut que possible dans l'espace rétro-péritonéal pour inclure même le groupe ganglionnaire iliaque primitif.

Dans les mélanomes des organes génitaux, une dissection bilatérale doit être faite si l'on veut effectuer une résection prophylactique des lymphatiques de la région ; et, dans les mélanomes du rectum et de l'anus, il faut y ajouter une résection abdomino-périnéale.

2°) - Les ganglions de l'aisselle

Ces ganglions sont sur le trajet des lymphatiques drainant le membre supérieur, l'épaule, la région pectorale de la poitrine et la région scapulaire du dos ; leur résection est indiquée dans tous les cas de mélanomes de ces régions. La résection doit inclure tout le contenu de l'aisselle limitée, en arrière par le grand dorsal et le sous-scapulaire, en haut par la clavicule et le faisceau vasculo-nerveux, en avant et en dedans par la cage thoracique et le grand dentelé. Dans certains cas, le grand et le petit pectoral peuvent être laissés ; dans d'autres cas il sera même nécessaire d'exciser la veine axillaire en sauvegardant la veine céphalique.

3°) - Les ganglions lymphatiques cervicaux

Ceux-ci sont excisés dans les lésions de la tête et du cou. Là, il importe d'inclure dans la résection le sternocléido-mastoïdien et la veine jugulaire antérieure et interne. Les chaînes ganglionnaires jugulaire antérieure, jugulaire interne, cervicale transverse et du nerf spinal ainsi que les groupes ganglionnaires sous-maxillaires, sous-mentonnières, sous-trapéziens cervicaux et sous-digastriques doivent être excisés en bloc, et surtout ceux présents le long du bord antérieur du trapèze, où les récidives sont fréquentes.

ganglions préauriculaires : dans les lésions du
4°) - Autres : visage

ganglions épitrochléens: indication très rare

c) - Réséction en continuité du mélanome et des lymphatiques régionaux.

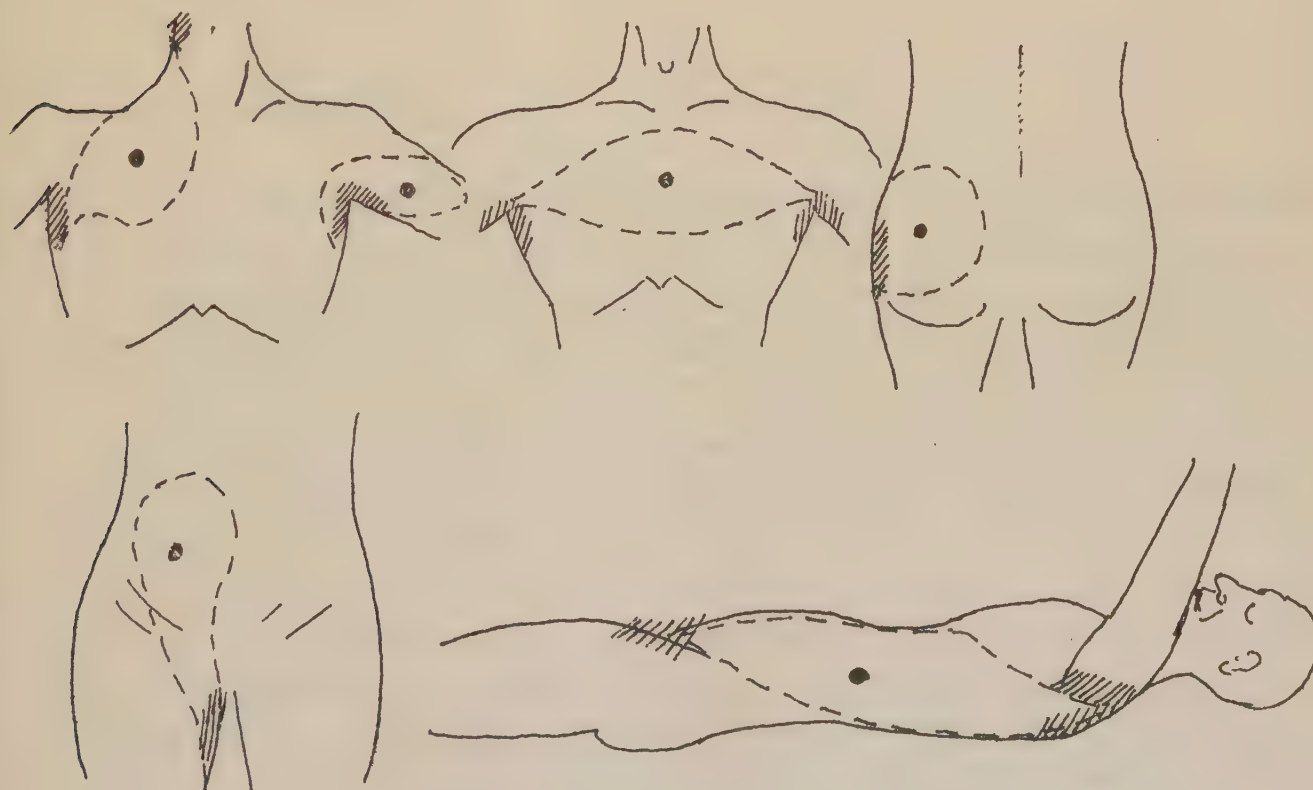
Cette technique de résection du mélanome et des lymphatiques en bloc est conforme à l'un des principes les plus stricts dans la chirurgie du cancer : étendre l'excision au-delà de tout tissu cancéreux. La première opération conçue selon ces principes est la mastectomie radicale telle que HALSTEAD et MEYER la décrivirent. Le même principe fut appliqué par E. Miles lorsqu'il décrivit la première résection abdomino-périnéale pour un cancer du rectum, où l'anus, le rectum, ainsi que tous les tissus contenant les différents relais lymphatiques sont réséqués en bloc; le même type d'opération est aujourd'hui utilisé pour le cancer de la glande thyroïde, du larynx, de la langue, de la mâchoire inférieure, etc....

Et le même type de chirurgie doit être appliqué pour les mélanomes chaque fois que cela est possible. Le mélanome doit être réséqué par une excision en bloc qui comprend:

- la peau, avec une marge de 4,5 cm apparemment normale autour du mélanome, et une extension de peau à partir de ce point jusqu'à la région des ganglions qui seront disséqués, pour inclure également la peau au-dessus de cette région
- les tissus sous-cutanés directement au-dessous de cette peau et au-dessous des 2,3cm de peau voisine (séparant ainsi cette peau des tissus sous-cutanés, et prélevant un morceau de tissu sous-cutané de dimension plus large que la peau excisée).
- L'aponévrose sous-jacente est ensuite séparée des muscles de la région; et la dissection est poursuivie jusqu'à la région des ganglions lymphatiques où une dissection méticuleuse et radicale est effectuée. Le tout est prélevé en un bloc, en continuité; et, habituellement, l'excision sera telle qu'une greffe cutanée s'avèrera toujours nécessaire.

Malheureusement, ce type de chirurgie n'est pas toujours possible. En effet, deux difficultés peuvent se présenter:

I) - Un certain nombre de mélanomes seront placés de telle sorte qu'il sera impossible de prévoir quel réservoir lymphatique sera envahi. Exemple : mélanomes de la région ombilicale, mélanomes interscapulaires, mélanomes du gland, etc.....; dans tous ces cas, n'importe lequel ou plusieurs groupes ganglionnaires peuvent être envahis. G.T. PACK ne considère pas ceci comme un obstacle et il va jusqu'à effectuer une résection prophylactique en bloc de plusieurs groupes ganglionnaires. Les figures suivantes illustrent quelques exemples de résection en bloc conseillées par Pack.



Mélanome

Limite de résection cutanée

Région ganglionnaire excisée

2)- La deuxième difficulté se présente dans les cas de mélanomes périphériques des extrémités (par exemple: cheville, pied, avant-bras, mains), où la longueur du plexus lymphatique intermédiaire entre le mélanome et les ganglions lymphatiques régionaux défie toute tentative de résection en bloc; quelques essais ont été faits en prélevant une tranche de peau, de tissu sous-cutané et d'aponévrose, de 3-4 cm de large, rejoignant le mélanome et le barrage lymphatique régional. Ceci est évidemment ridicule; il est impossible dans ces cas, d'extirper la totalité du système lymphatique et de ne pas couper les vaisseaux lymphatiques, ou de traumatiser les ganglions, causant ainsi une dissémination des cellules cancéreuses. C'est surtout dans ces cas que Pack conseille les amputations ultraradicales.

5) - Amputations

Les amputations mineures du type : amputation digitale ou ~~transmé-~~tarsienne, sont en réalité un degré au-dessus des excisions larges. Les amputations digitales sont surtout indiquées dans les cas des mélanomes sous-ongueux (dit "panaris mélanotiques de Hutchinson"); ceux-ci se propagent d'une façon relativement lente et les espaces aponevrotiques limitent jusqu'à un certain point l'envahissement par la tumeur; donc le pronostic est habituellement bon et une simple désarticulation métacarpophalangienne est en principe suffisante.

Ce sont surtout les amputations mutilantes dites "ultraradicales" qui présentent un dilemme. Ce sont les seules opérations qui, dans les mélanomes des extrémités, se conforment aux principes de la chirurgie du cancer : "enlever tous les tissus cancéreux en allant au-delà d'eux!". Cependant, ce sont des opérations extrêmement mutilantes, à haute mortalité, et les résultats obtenus sont loin d'être satisfaisants (ceci peut-être à cause de l'évolution extrêmement avancée de la tumeur au moment où l'opération est tentée).

Trois types d'opération ont été proposés :

a) - Amputation interscapulo-thoracique

selon la technique de Berger (1883) avec quelques modifications mineures. Cette opération consiste en une exérèse du membre supérieur dans sa totalité avec sa ceinture (clavicule et omoplate) et le contenu de l'aisselle. Dans certains cas de mélanomes les ganglions supraclaviculaires et les pectoraux sont aussi excisés.

Les complications reliées à cette opération sont nombreuses: traumatisme pulmonaire et pneumothorax, traumatisme du canal thoracique à gauche, hémorragie grave par traumatisme des grands vaisseaux, embolies gazeuses; et, bien entendu, les complications habituelles de toutes ces opérations mutilantes :

- nécrose de la peau qui est dévitalisée,
- infection ou collection sérosanguine,
- choc habituellement grave,
- membres fantômes.

Quelques précautions techniques à prendre pour essayer de prévenir ces complications :

- hémostasie parfaite pendant l'opération,
- blocage des nerfs pour prévenir les stimuli réflexes nocifs (rachi-anesthésie ou infiltration individuelle des troncs nerveux avant de les sectionner).
- manipulation délicate des tissus,
- éviter le changement de position du sujet
- maintenir un volume sanguin maximum:
- utiliser une bande élastique pour vider les vaisseaux du membre avant d'amputer, lier l'artère avant la veine, surélever le membre, etc.....
- s'assurer que la peau n'est pas dévitalisée, autrement utiliser une greffe d'omblée.

Toutes ces précautions sont à observer dans toutes les amputations mutilantes, pour éviter les complications.

b) - Hémipectomie ou amputation intéro-mémo- abdominale; qui consiste en une résection du membre inférieur dans sa totalité avec sa ceinture et tout le contenu du pelvis en dehors de l'arc iliaque interne, de la vessie et des organes intrapéritonéaux. Cette opération, en plus des complications citées plus haut s'accompagne souvent d'incontinence urinaire (temporaire) et anale (rarement) ; une période de parésie intestinale prolongée avec distension est presque la règle. La mortalité opératoire est de 33 à 60% et les survivants sont des infirmes incapables de se déplacer sans béquilles, car il n'existe pas de prothèse applicable à un tel moignon. C'est pour cette raison que G.T. Pack préfère à cette opération la désarticulation de la hanche, associée à une dissection des lymphatiques inguinaux ; ceci cependant n'est déjà plus une résection en bloc "au-delà" de tout tissu cancéreux". Par conséquent, en coupant les lymphatiques et en manipulant les ganglions métastatiques, on risque de disséminer des cellules cancéreuses.

c) - Désarticulation interfémoro-iliaque de la hanche

telle que Bracheat en 1806 et Cooper en 1824 la décrivent.

Il existe une contre-indication majeure à ce type d'opération mutilante, c'est la présence de tumeur au-delà de la résection envisagée, ou de métastases généralisées. C'est pourquoi Bowers conseille une étude préopératoire détaillée de l'individu, avant d'envisager une telle opération.

- Examen physique très attentif avec recherche de ganglions ou autres métastases.
- Examens radiologiques : poumons - crâne - colonne vertébrale - os longs - tube digestif - système urinaire.
- Biopsie : excision totale large de la tumeur avec examen histologique définitif avant l'amputation.

Los résultats de ces opérations sont encore très décevants, mais les cas cités sont trop rares pour avoir une valeur statistique.

Bowers cite 4 cas, mais trop récents,

Pack cite 13 cas de désarticulation de la hanche dont deux seulement survécurent 5 ans (15,4%) ; et deux cas d'amputation interscapulo-thoracique, tous deux décédés au bout de deux ans.

Il existe cependant certains cas pour lesquels ce type d'opération est indiqué mais il s'agit pour l'essentiel uniquement de cas où il y a danger de mort.

- tumeurs ulcérant les gros vaisseaux
- tumeurs optiques
- douleurs intolérables
- large tumeur infiltrante nécrotique et à odeur fétide, lorsqu'elle ne se prête pas à une résection locale
- récidives fréquentes locales, sans signe d'invasion à distance.

6) - Conclusion

À l'heure actuelle, on peut résumer la situation de la manière suivante : tout mélanome doit être soumis à une excision large avec une marge de 4-5 cm de peau apparemment normale, et en profondeur, jusqu'au-delà de l'aponévrose. Si le mélanome est dans une région qui se prête sans difficulté à une résection en bloc avec les lymphatiques intermédiaires et les ganglions régionaux, il semble que cette opération soit tout indiquée, même si les ganglions ne sont pas hypertrophiés; s'ils le sont, une résection en bloc du groupe ganglionnaire régional est toujours indiquée; il est préférable d'effectuer cette résection en continuité avec la lésion primaire. Si ceci n'est pas possible, il y a intérêt à attendre 10 à 14 jours après la résection du mélanome avant de faire la résection en bloc des ganglions.

En ce qui concerne la résection élective des groupes ganglionnaires régionaux qui ne sont pas au voisinage de la tumeur primaire, son efficacité est douteuse, et c'est ce point essentiellement qui est le plus controversé.

Quant aux amputations mutilantes, il vaut mieux s'abstenir de les faire, au moins pour un temps, jusqu'à ce que l'expérience nous ait démontré que les résultats obtenus justifient la mutilation causée.

Il importe de rappeler ici que les mélanomes ont une évolution capricieuse et imprévisible et que des récidives locales ou ganglionnaires ne doivent pas décourager le chirurgien, car des interventions chirurgicales répétées sont justifiées tant que des métastases généralisées n'ont pas été démontrées.

II - CHIMIOTHERAPIE

Comme pour toute autre tumeur maligne, surtout celles qui ont une manifestation superficielle se prêtant à l'application d'agents locaux, un nombre incalculable d'agents chimiques ont été essayés sans grand succès pour le traitement des mélanomes. Là aussi "aucun" agent n'a permis d'aboutir à une guérison définitive; bien que quelques agents aient permis dans un faible pourcentage de cas très avancés, d'amener une amélioration temporaire, subjective surtout, mais aussi objective : augmentation de la durée de vie, réduction de la dimension de la tumeur, augmentation du poids, soulagement des douleurs, amélioration de l'appétit et du moral, mais jamais de guérison; et ceci parce que ces agents sont essentiellement des destructeurs cellulaires, qui malheureusement n'ont pas une action élective sur les tissus cancéreux.

Par conséquent, leur emploi en doses suffisantes pour détruire les tumeurs endommagerait d'une manière irréparable les tissus sains.

Les agents utilisés sans aucun succès sont nombreux: liquide de Coley, phosphate de plomb colloïdal intraveineux (Brown), pâtes et acides, qui malheureusement sont encore utilisés très fréquemment, de même que les agents caustiques et cryothérapiques, et qui constituent l'essentiel des manipulations intempestives et nocives sur mélanomes .

G.T. PACK , après avoir observé une rémission de 5 ans et demi chez une femme présentant sans cesse une extension et des récurrences de sa maladie; rémission coïncidant avec une série d'injections antirabiques, essaya ce sérum sur 12 cas de mélanomes généralisés :

- 10 ne furent point influencés par la traitement
 - 1 présenta une diminution dans la taille et la dureté de ses nodules métastatiques
 - 1 présenta une diminution spectaculaire de grosses métastases hépatiques

Tous deux cependant, lors de l'excision de leurs lésions pour examen histologique présentaient une activité maligne indiscutable des cellules cancéreuses.

Trois techniques ou agents chimiques méritent cependant d'être mentionnés.

1 - Technique de Mohs

Cette méthode est un compromis entre la thérapeutique chimique et la chirurgie par excision large et combine les deux méthodes. Elle a été décrite par Mohs pour les épithéliomas cutanés et le même auteur l'essaya dans 20 cas de mélanomes.

La méthode consiste :

- d'abord à fixer la tumeur in situ à l'aide d'un fixateur à base de chlorure de zinc. Il a été démontré expérimentalement que ce fixateur non seulement n'a aucune tendance à provoquer la dispersion des cellules néoplasiques et à augmenter les métastases, mais au contraire cause la destruction des tissus sur lesquels il est appliqué.

- ensuite à faire une excision de la tumeur et de la zone voisine suspecte, suivie immédiatement d'examen microscopiques systématiques de la marge de tissu excisé, de manière à localiser les expansions de la tumeur qui seraient demeurées.

- l'agent fixateur est alors de nouveau appliqué, mais uniquement aux zones démontrées contenant du cancer résiduel. Ces zones sont ensuite excisées avec une petite marge de tissu démontré normal, au microscope.

La technique doit être utilisée très délicatement en évitant de couper dans des tissus non fixés, ou de fixer des tissus sains.

Les résultats obtenus par Mohs sur 20 sujets (12 traités par lui en second lieu, dont 10 avaient des métastases régionales et 10 des tumeurs de plus de 3 cm de diamètre) sont remarquables :

35%, soit 7 cas, survécurent plus de 5 ans sans signe de tumeur et 5%, soit un seul sujet présenta une récurrence locale.

Malheureusement, il me fut impossible de trouver d'autres rapports sur cette technique dans la littérature médicale, confirmant ces résultats; or cette technique pourrait être très utile dans les cas où une excision large serait difficile ou mutilante, ou encore dans les cas où le diagnostic est incertain.

2) - Triéthylène Phosphoramidate (TEPA) ou Thiophosphoramidate (TSPA).

Ces agents sont des corps synthétiques ayant le même type d'activité biologique que les moutardes azotées ; soit une action carcinolytique accompagnée d'une action toxique causant une dépression des éléments de la moelle osseuse : pancytopénie.

Ces corps ont donné, en de rares occasions, des rémissions et même des améliorations temporaires; et leur emploi dans les cas de mélanomatoses généralisées, métastases multiples, cas terminaux ou très avancés, n'est pas totalement inutile.

Sur 13 cas désespérés de mélanomes généralisés terminaux Tullis obtint : - 2 rémissions cliniques totales de 6 et 13 mois,
- 2 améliorations manifestes chez des individus encore vivants

Gumport, sur 14 cas traités par le TSPA obtint 5 améliorations manifestes et une légère. Cependant, il rapporte des signes de toxicité fréquents aux doses qu'il utilise :

- septicémies ou pneumonies graves
- purpura et autres types d'hémorragie

La technique décrite par Tullis préconise l'emploi de la TSPA à des doses suffisamment élevées pour causer une dépression de la moelle (dépression réversible chez des sujets à moelle normale).

Une injection quotidienne intermusculaire de 10 mgr. (après une dose test de 5mgr.) est faite pendant 10 à 18 jours, jusqu'à ce que le nombre de globules blancs tombe à 2000 avec un pourcentage de lymphocytes réduit à 10%, et le nombre de plaquettes à 50000/ M_2 . A ce moment, la dose est diminuée brusquement et une dose de maintien hebdomadaire est continuée. Les doses de TSPA est un grand avantage pour un traitement ambulatoire de maintien.

Conway essaya l'injection locale de TSPA dans la lésion même chez un individu ayant successivement subi une résection locale, une dissection radicale des lymphatiques du cou et 3.700R de Rayons X. 12 injections hebdomadaires de 20-30mgr. dans un des nodules amena une diminution de la taille du nodule et un arrêt temporaire du développement des nodules voisins. L'examen histologique du nodule injecté démontra la mort de toute activité maligne.

En résumé, l'amélioration causée par ces agents est toujours temporaire dans ces cas avancés de métastases généralisées.

Une question se pose : ces agents auraient-ils une action prophylactique s'ils étaient administrés lors de la résection chirurgicale pour empêcher la dissémination et le développement du tissu cancéreux que le chirurgien aurait laissé subsister.

3) - Technique d'isolation et de perfusion

Cette méthode d'utilisation des agents cancérolytiques ne fut répandue dans la littérature médicale qu'en 1958. Ce furent Ryan-Grooch et Kronmoltz qui l'exposèrent. Cette technique est essentiellement basée sur le fait que l'isolation temporaire d'un organe ou d'un membre, de la circulation générale, permet sa perfusion par de larges doses d'agents carcinolytiques sans craindre les effets généraux du produit; c'est-à-dire essentiellement la dépression de la moelle osseuse. L'organe isolé est relié à une pompe oxygénatrice sous forme de circulation extracorporelle, ce qui en outre permet l'utilisation d'oxygène à haute tension potentialisant ainsi l'action des agents carcinolytiques.

Cette technique fut développée pour utilisation sur les membres, le bassin pelvien et son contenu, l'intestin et les poumons (41 sujets furent ainsi traités, dont 8 étaient atteints de mélanomes des membres inférieurs: - 2mgm/kg de poids de L - p - dichloréthyl - phénylalanine furent injectés directement dans le système de circulation extracorporel; la perfusion est continuée pendant une heure, après quoi la pompe est débranchée, le membre vidé de son sang et lavé avec 500 cc de sang pur pour éliminer l'excès du produit.

a) - Résultats locaux, dans la grande majorité des lésions des 8 individus : - les lésions devinrent plus foncées et aplaties; une croûte apparut, qui finalement desquama pour laisser une petite zone semblable à une tâche de rousseur.

Du point de vue histologique, une infiltration mononucléaire se développa et détruisit la continuité de la tumeur qui fut progressivement transformée en une masse de tissu fibreux.

Il semble aussi que le produit non seulement détruit les cellules cancéreuses, mais augmente aussi leur vulnérabilité à la défense de l'hôte.

b) - Résultats à long terme

Ceux-ci sont encore inconnus. D'autre part, il se peut que les moutardes de phénylalanines ne soient pas les meilleurs agents carcinolytiques pour les mélanomes; mais l'idée et la technique utilisées sont certainement intéressantes et méritent d'être mentionnées.

III - RADIOTHERAPIE

Les mélanomes sont des tumeurs essentiellement radiorésistantes; quelques rapports ici et là insistent sur le fait que la radiothérapie est efficace dans le traitement des mélanomes, mais un examen minutieux de ces rapports montre toujours un point de défaillance. Par exemple, le rapport de Reitman en 1952, qui déclare que sur 42 sujets traités, 50% survécurent; l'examen des 21 survivants indique que seuls 4 survécurent 5 ans et que sur ces 4, 2 subirent en même temps une excision large :

En fait, la radiothérapie n'est efficace qu'à des doses qui cautérisent les tissus.

- Pack et Livingston, sur 217 cas traités par radiothérapie, n'obtinrent des résultats positifs que dans 5 cas.

- Ackerman et Regato rapportent une réaction favorable aux radiations dans 2% des cas.

- D'autres auteurs - Stronstrom, Fink, Rigler et Baxter publièrent des résultats très semblables; Driver et Mac Vicar rapportent une mortalité de 100% au bout de 5 ans. Preston et Powers parcoururent avec 25 cas, Stewart avec 13, et Ellis avec 53 cas.

Cependant certains auteurs utilisent encore la radiothérapie en conjonction ou suivant la résection chirurgicale. Dans un rapport paru en 1958, sur 234 cas de mélanomes, R.J. DICKSON compare les résultats obtenus sur 121 sujets ainsi traités à ceux de 113 cas traités chirurgicalement. Le pourcentage de survivants et de guérison au bout de 5 ans semble être en faveur du traitement radiothérapique associé, en dépit du fait que les cas traités par radiothérapie suivant la chirurgie étaient en général les cas les plus graves où le chirurgien n'était pas satisfait de la résection (voir tableau suivant).

Excision simple:	42 cas	26,2% survivants	14,3% guérisons
Excision large :	71 cas	19,7% "	8,4% "
Chirurgie +			
Radiations	121 cas	41,3% "	36,3% "

De même Wilson rapporte, en 1958, un taux de survivants de 30,8% après traitement par chirurgie locale + radiations, comparé à 23,8% après traitement par chirurgie simple.

Les différents types de radiations utilisés sont:

- Radium en surface (pour la lésion primaire)
- Téléradiumthérapie : 4.800R - 6.500R en 4 à 6 semaines
- Rayons X: 5.000 R à voltage bas (100Kv) pour la lésion primaire, ou à haut voltage (200-400 Kv) pour les métastases.

Plusieurs agents radioactifs ont aussi été essayés sans plus de succès : phosphore, arsenic et surtout iode. L'iode I 131 a été essayé avec l'espoir de le diriger sur les cellules cancéreuses d'une façon élective:

- 1) - L'utilisation de diiodotyrosine ou monoiodotyrosine marqué par de l'I ¹³¹ a été essayée (en association avec de l'extrait thyroïdien pour empêcher sa fixation sur la glande thyroïde) avec l'espoir que, la tyrosine étant le métabolite essentiel des mélanoblastes, ces corps se fixeront sur les cellules malignes; les résultats obtenus par Kory et Al sur 8 sujets furent décevants : aucune fixation du corps radioactif sur la tumeur !
- 2) - L'utilisation d'anticorps spécifiques de la mélanine de souris marqués par de l'I ¹³¹ avec l'espoir que ces anticorps (G-antiMélanine granulée I ¹³¹) injectés, se **fixèrent** sur l'antigène (mélanine) transportant ainsi l'I ¹³¹ au sein de la tumeur, se révéla aussi décevant car, bien qu'in vitro, ces anticorps agglutinèrent la mélanine d'une façon spécifique; injectés à des animaux in vivo ayant des mélanomes, l'examen de ces tumeurs ne démontra à aucun moment la radioactivité prévue (Travaux de H.S. MASON et al.)

Pour terminer l'énumération des différents traitements proposés , pour les mélanomes, je voudrais simplement mentionner pour les condamner :

- La cautérisation ou électrorésection
- Les hormones (androgènes, oestrogènes, hypophysaires),
- L'hypophysectomie - adrénalectomie et castration

IV - RÉGRESSION SPONTANÉE DES MÉLANOMES

Les mélanomes sont des tumeurs complètement imprévisibles et malgré leur degré de malignité et leur pronostic grave, plusieurs cas de régression spontanée sont cités.

Bennett (W.H.) en 1899, rapporta 2 cas: le premier est celui d'une femme de 52 ans avec un mélanome du pied traité par amputation, suivi de récidives cutanées et de métastases multiples; 6 mois plus tard la malade n'avait plus aucune tumeur. Le second cas présentait de multiples métastases qui disparurent après la résection de la tumeur primaire.

Gould cite un cas de rémission temporaire en 1906 et Matthews, en 1915, cite un cas de guérison complète après excision incomplète.

De même, en Angleterre, Lewison cite un cas de mélanome oculaire avec métastases pulmonaires apparaissant 2 ans après l'énucléation et disparaissant spontanément 6 mois plus tard.

E.P. Allen, en 1955, cite le cas d'une femme de 38 ans, qui, trois mois après résection incomplète d'un mélanome et radiation de 4.700R, devint parturiente. Au 7^e mois de grossesse, plusieurs métastases lymphatiques et implantations cutanées apparurent. Cependant, 2 mois plus tard, tous les nodules avaient disparu et, 11 ans plus tard, la malade examinée se révéla complètement asymptomatique.

Un autre cas associé à la grossesse et cité par Summer est celui d'une femme âgée de 30 ans qui se présenta au 5^e mois de sa grossesse pour la résection de plusieurs tumeurs - (sein droit, bras gauche, région inguinale gauche et abdomen) qui se révélèrent être des métastases ayant pour origine un mélanome de la jambe gauche: 6 mois après l'accouchement, une récidive du nodule de la région inguinale fut excisée, et 9 mois plus tard, de nouvelles métastases supraclaviculaires droites apparurent et furent grossièrement et incomplètement excisées. Trois ans plus tard, cette malade ne présenta absolument aucune tumeur et est en bonne santé.

Ces deux cas associés à une grossesse et régressant complètement après la grossesse, nous font penser que les métastases se sont développées à la faveur du stimulus de la grossesse (hormones ???) et qu'elles sont venues tellement dépendantes de ce stimulus, que sitôt ce dernier éliminé, elles ont disparu peu de temps après la grossesse.

Plusieurs explications ont été avancées pour motiver ces régressions spontanées:

- Rhodenburgh et Bullock en 1918; facteurs causant une dépression de l'énergie proliférative de la tumeur et permettant aux défenses naturelles de l'organisme d'agir.

- Euring (1940) : immunité locale ou générale des tissus contre la tumeur,

- Mais en réalité, aucune explication n'est vraiment trouvée et aucune n'est satisfaisante.

V - SURVIE DANS LES MELANOMES - RESULTATS - STATISTIQUES

La littérature médicale anglo-américaine présente un nombre considérable de rapports statistiques sur la survie des mélanomes.

Cependant, si on examine ces rapports d'un oeil critique, on s'aperçoit que chacun interprète les chiffres à sa manière! Il n'existe aucun dénominateur commun permettant de comparer les chiffres cités par les différents auteurs : certains calculent le pourcentage de survie sur le nombre de cas opérés, d'autres sur l'ensemble des cas, y compris les cas inopérables. Certains considèrent comme un cas de survie tout individu survivant 5 ans à son traitement, d'autres n'appellent survie que les cas qui ne présentent aucun signe de tumeur au bout de 5 ans, etc, etc.....

Il y a pire : la grande majorité des auteurs ne précise même pas ce qu'elle entend par "survie", certains n'indiquent pas si le diagnostic de mélanome a été confirmé histologiquement, d'autres ne précisent pas ce que recouvre le terme "cas fatal", ou s'ils considèrent comme un succès le cas ne présentant pas de tumeur pendant moins de cinq ans.

D'autre part, rares sont les auteurs qui indiquent à quel stade la lésion a été opérée, ou qui précisent les dimensions de la lésion primaire, etc..., etc..... Donc les chiffres cités n'ont qu'une valeur relative.

J'ai choisi parmi les nombreuses publications quelques-uns des rapports les plus complets, que j'ai groupés dans les tableaux suivants.

Il importe toutefois de noter que dans les mélanomes plus que dans toute autre tumeur, la "survie" ou une guérison de 5 ans ne veulent point nécessairement dire : guérison définitive. Dans certains cas, il existe une latence remarquable : Galgano rapporta en 1953 le cas d'un sujet de 46 ans qui se présenta avec un mélanome primaire qui ne cessa de donner des métastases, mais qui ne succomba que 40 ans plus tard! Cependant, 23,6% des décès causés par la tumeur surviennent au cours de la première année (Allen) et 13,6 seulement des décès surviennent après 5 ans; donc ce chiffre de 5 ans nous servira de base, et dans les tableaux suivants, seuls seront inclus les cas observés pendant au moins 5 ans.

TABLEAU II - SURVIE DE 5 ANS - ETUDE COLLECTIVE

<u>AUTEURS</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>POURCENTAGE DE SURVIE DE CINQ ANS</u>
Wilson	136	33,8%
Vogler, Perdu, Wilkins	95	53
Weidman	39	8
Driver et McVical	35	54
Pack	1190	39,9 si traités d'emblée 17 - si traités en se- cond
Allen	623	19,5
Gilston	39	38,8
Royster (15,5 inopérables)	82	39 si traités d'emblée 12 si traités en se- cond
Johnson, (20,5% inopérables)	70 (opérables)	42,8
Preston, Lowers, Clark, Walsh (43% inopérables)	80 (opérables)	26,3
Meyer	107	51
Meyer et Gumpert	105 (40 cas observés 4ans)	41,5 61,6
Adair	400 (inopérables inclus)	14,5
"	70 (opérables)	33,3
Afflenk	200	11,1
Bloodgood	200	0,1 (!)
Daland et Holmes	90	21
De Cholnoky	26	42,3
Hirtz	54	27
Meland	50	18
Scharnagel	70	39
Scott	29	37,9
Lund et Ihnen	73	26
Hall, Phillips et White	132	28
Stewart, Hay, Varco	82 (inopérables inclus)	13,5
McDonald	149	16,8
Ackerman	70	19
Nathansen	128	32,5
Sylven	341	34,6
Wright	70	28,6

cités par De Cholnoky

Ce tableau démontre l'écart considérable entre les résultats rapportés par les différents auteurs; dans certains cas même, le même auteur cite deux résultats complètement différents dans deux publications consécutives! Cependant, on peut dire grosso modo que le pourcentage de "survies" de 5 ans après le traitement pour un mélanome varie entre 20 et 40% des cas traités. Les pourcentages obtenus par Weidman, Afflock et Stewart (sans parler de Bloodgood!) sont particulièrement bas et ceci essentiellement parce que la plupart des cas qu'ils étudiaient datent depuis longtemps; en effet, le taux des survies dans le cas des mélanomes a remarquablement augmenté au cours des années. Le tableau III ci-dessous, rapportant les résultats des expériences de Pack sur 957 cas au cours des années, est particulièrement révélateur à cet égard.

TABLÉAU III - SURVIES AU COURS DE 6 PÉRIODES CONSECUTIVES DE 5 ANS

1917-1925.	50 cas	10- $\frac{1}{2}$ % survies de 5 ans		
1926-1930	73 cas	12,3%	"	"
1931-1935	114 cas	16,7%	"	"
1936-1940	123 cas	27,6%	"	"
1941-1945	215 cas	26%	"	"
1946-1950	382 cas (2-5ans d'observation)	68,8%	"	"

Cette amélioration est-elle due à la propagande anticancéreuse, aux brochures, aux films, aux centres de détection du cancer, qui permirent de faire des diagnostics plus précoces ? A.C.Allen démontre que, dans le cas des mélanomes, ceci n'est pas prouvé, car au cours des années 1926-1935, 51,1% des sujets traités présentaient des lésions de moins de 2 cms de large, alors que de 1936 à 1951, 46,6% seulement des lésions avaient moins de 2 cms. De même le nombre de cas de métastases lymphatiques cliniquement discernables au premier examen a augmenté; il faut donc admettre que l'amélioration des résultats, la prolongation de longévité moyenne et l'augmentation du nombre de survies de 5 ans, sont probablement dûs, en partie tout au moins, à une thérapeutique plus efficace. Le tableau IV indique le taux de survie de 5 ans par rapport à la technique thérapeutique adopté.

AUTEURS : NOMBRE DE CAS	EXCISION LOCALE	EXCISION LARGE	EXCISION LARGE + DISSECTION DES GANGLIONS Dissection éleative Ganglions + Ganglions -	AMPUTATIONS MAJEURES	AUTRES
Wilson	23,8 %	41,4 %	← 23,1 % → ← 33,3 % →		Excision locale + node dissection + Rayons (50%)
Vogler, Pardue, Wilkins		53 %	19 %		
Pollack			14 %	40 %	
Reyster Baker	38 % Métastase + 44 % Métastase -	37 %	← 0 % → ← 45 % →		
Johnson			← 71 % → ← 33,3 % →		
Preston, Powers et al.		23 %	28 %		
Meyer		49 %	← 53 % → ← 39 % →	71 %	
Gumpfort, Meyer		70 % si pas de greffe 23,3 % si une greffe est nécessaire	← 52,5 % → ← 33,4 % →	66,7 %	
Pack, Gerber, Scharnagel		37,5 % (11,5-50 % selon la date par groupes de 5 ans)	← 19,8 % → ← 14,3 - 26,5 % selon la date → ← 14,5 % si dissection en continuité → ← 14,1 % →	40,5 %	31,2 %

TABLEAU IV (Suite)

Mc Gune et Letterman	40 (observés 10 ans)		5 %	29 %	71 %	
Lund et Ihnen	73	44,8 %	10 %			25 % (4 cas seulement) Electro-cauté- risation large 14,3 %
Stewart, Hay Varco	82	21,7 %	← ←	35 % 33,3 %	→ →	
	Survie moyenne des sujets dé- cédés.	29 mois	←	41,3 mois	→	Radiation 19,8 mois non traités 7 mois
Daland	170	55 %	←	26 %	→	71 %

Plusieurs rapports ont été présentés indiquant le pourcentage de survies selon le sexe, et là tous sont d'accord pour donner un pronostic nettement favorable aux femmes (tableau V).

TABLEAU V - SURVIES PAR RAPPORT AU SEXE

Pack	15,6% de 294 hommes survécurent 5 ans	27,4% de 281 femmes
Lund et Ihnen	21,1% des hommes contre	31,4% des femmes
Allen	13,4% " contre	26,2% "
Mc Donald	12,7% " pour	18,6% "
Catlin	indique que le pronostic est de 12% meilleur chez les femmes	
Reitman	indique que 71,4% des survivants étaient des femmes	
Clark	rapporte 48,8% des métastases ganglionnaires chez les hommes, contre 37,9% chez les femmes.	

Le taux des récidives locales, lui aussi, varie énormément selon l'auteur; cependant, on peut admettre qu'environ 20 à 30% des cas excisés vont récidiver localement.

TABLEAU VI - RECIDIVES LOCALES

Auteur	Traitement	Nombre de récidives
Wilson	Excision simple	57,1%
	Excision large	3,4%
Royster	Excision simple	9%
	Excision large	5%
Preston et al.		31%
Farrel		30%
Pack		28,4%
Pack	Traitement autre que par	64%
Adair	excision chirurgicale	61%
Ochsner	(cautérisation, cryothérapie,	80,5%
Royster	etc.....)	25%

Le nombre de métastases ganglionnaires présentes lors du premier traitement ou survenant ultérieurement est surprenant.

TABLÉAU VII - MÉTASTASES GANGLIONNAIRES

Preston et al.	164 cas	73,8% métastases ganglionnaires		
Catlin	106 cas	45%	"	"
Mc Cune et al.	40 cas	26%	"	"
Mc Donald	349 cas	68,7%	"	"
Royster		50%	"	"

Quant aux métastases généralisées, environ 45 à 60% des sujets se présentant pour traitement ont déjà des métastases distantes occultes ou pas.

Peu de rapports font une corrélation entre la taille de la lésion primaire lors du traitement et la survie. Lund et Ihnen indiquent que leur taux de survie de 5 ans baisse de 60% pour des lésions de moins de 2cms, à 22,2% pour les lésions de 2 à 3 cms. Ces mêmes auteurs indiquent également une baisse nette de taux de survie suivant la durée de la lésion primaire:

lésion primaire de moins de 6 mois:	36,6%	survivant 5 ans
" " de 6 mois à 2 ans:	25%	" "
" " de plus de 2 ans :	pas un survivant 5 ans	

Vogler, Pordue et Wilkins évaluant la survie suivant le degré d'invasion du mélanome, rapportent dans les lésions localisées un taux de 53% survivant 5 ans; dans les lésions à invasion lymphatique, ce taux tombe à 19% et devient nul dans les cas où des métastases généralisées peuvent être démontrées.

Enfin le tableau VIII indique le pourcentage de survies de 5 ans suivant le siège de la lésion primaire.

TABEAU VIII - SURVIE PAR RAPPORT AU SIEGE DU MELANOME

Autour	Tête et cou	Tronc	Membres Supér.	Membres infér.	Oeil	Muqueuses
Vogler et al.	39%	26%	57%	44%	-	-
Preston	-	-	-	-	44,7%	0%
Pack et al.	18%	13,7%	(Bras 17% (Paume 87,5% (Ongle 38,9%)	31%	-	0%
Lund et Ihnon	40,9%	19%	42,9%	13,3%	-	-

Donc les meilleurs résultats sont obtenus dans les membres supérieurs, les membres inférieurs et, enfin, la tête et le cou. En ce qui concerne les résultats des résections des ganglions régionaux, Moyer et Gumpert démontreront que l'excision des ganglions cervicaux donnent les meilleurs résultats (75%) comparés aux dissections axillaires (58,7%) et inguinales (40%).

Un type de mélanome intéressant par sa fréquence relative, est le mélanome des mains et des pieds. Les tumeurs malignes des mains et des pieds sont extrêmement rares (0,008% de 250.000 admissions à l'hôpital: Clifford et Kelly). Cependant 13,3% des mélanomes cutanés sont dans les pieds et 3,2% dans les mains (Pack), les mélanomes étant la tumeur la plus fréquente des pieds et la seconde en fréquence des mains. Les tableaux suivants indiquent le pourcentage de survivants 5 ans, et la durée moyenne de survie des sujets morts du cancer: sur 151 cas de mélanomes des mains et des pieds, dont 115 cas traités depuis plus de 5 ans.

TABLEAU IX - SURVIE DANS LES MELANOMES DES PIEDS (PACK).

Type de traitement	Nombre de cas	Pourcentage de survivants 5 ans guéris.	Durée moyenne de survie des échecs
Excision large	32	34,4%	-
Excision large + dissection inguinale thérapeutique	46	10,9%	18,4 mois
Excision + dissoc-tion inguinale élective	15	33%	-
ganglions (-)	10	40%	44,7 mois
ganglions (+)	5	20%	16 mois
Amputations majeures	13	15,4%	17,9 mois
Amputations moyennes	8	37,5%	

TABLEAU X - SURVIE DANS LES MELANOMES DES MAINS

Excision large	10	40%	
Excision large + dissection axillaire thérapeutique	6	33,2%	40,5 mois
Excision + dissoc-tion inguinale élective	8	37,5%	36 mois
ganglions (-)	7		
ganglions (+)	1		
Amputations : majeures	2	0%	23 mois

Dans les mélanomes sous-unguéaux, Pack relève un pourcentage de survivants extrêmement bas (15,4, pour un mélanome de la main et 20,7% pour un mélanome du pied), par rapport aux autres auteurs.

C O N C L U S I O N

La question des tumeurs mélaniques est loin d'être résolue et les problèmes qu'elle pose sont encore nombreux.

Des points de vue biologique et physiologique, de grands progrès ont été réalisés en ce qui concerne la synthèse chimique et catalytique de la mélanine, mais de nombreux problèmes restent encore à résoudre dans le domaine de la synthèse cytochimique des grains de pigment. De même, les facteurs endocriniens et leur rôle dans la mélanogénèse et la génèse des tumeurs pigmentaires sont encore obscurs.

Les points les plus controversés sont la nature et l'histogénèse des cellules et tumeurs mélaniques. L'origine neurogénique du chromatophore et son embryologie ont bien été démontrées chez les animaux inférieurs mais, chez l'homme, de nombreux auteurs soutiennent encore la nature épidermique des cellules et des tumeurs à mélanine.

L'étiologie des tumeurs mélaniques est, comme celle de toutes les autres tumeurs, inconnue. Les facteurs incriminés sont nombreux, mais aucun d'eux n'est bien défini ou bien compris. Toutefois leur association a permis d'établir certains critères (très discutables d'ailleurs) pour l'osérèse prophylactique de certaines lésions pigmentaires à haut potentiel précancéreux.

En ce qui concerne le traitement des mélanomes, il est évident que la solution ne réside pas dans la chirurgie, et c'est probablement dans la chimiothérapie que, dans l'avenir, nous trouverons notre arme la plus puissante. Il n'en reste pas moins qu'aujourd'hui, la chirurgie reste le meilleur sinon le seul moyen que nous ayons pour essayer de combattre cette affection terrible.

Ainsi, une excision large, avec ou sans évidemment ganglionnaire - et sans aller nécessairement jusqu'aux opérations ultraradicales et mutilantes préconisées par certains auteurs, a donné des résultats atteignant 40 à 50% de survies avec guérison de 5 ans, et jusqu'à 70 à 75% dans le cas de petites lésions traitées précocément.

Vu, le Président de Thèse:

Professeur A. SICARD

Vu, le Doyen de la Faculté:

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris:

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

217 références

ASPECT BIOCHIMIQUE

- 1 - Denton, C.R. ; Lerner, A.B. ; Fitzpatrick, T.B. :
Inhibition of melanine formation by chemical agents.
Journal of invest. Derm. 18 :119 1952.
- 2 - Figg F.H.J.
Factors regulating the formation, and physical and chemical properties
of melanine. Biology of melanoma.
New-York Academy of Science ; Jan. 1948
- 3 - Fitzpatrick, T.B.
Human melanogenesis; the tyrosine reaction in pigment cellneoplasme.
A.M.A. Arch. of dermat. and syphil. 65: 379 1952.
- 4 - Fitzpatrick, T.B. ; Lerner, A.B.
Biochemical basis of melanine pigmentation .
A.M.A. Arch. of dermat. and syphil. 69 : 133, 1954
- 5 - Fitzpatrick, T.B. et al.
Tyrosinase in human skin, demonstration of its presence and its role
in human pigmentation.
Science 112: 223, 1950
- 6 - Flosch, P. ; Rothman, S.
Role of sulfhydryl compounds in pigmentation
Science 108: 505 , 1948

- 7 - Grand, C.G. ; Chambers, H. ; Camoron, C.
Amer. Journ. of Cancer; 24: 36 1935.
- 8 - Greenstein, J.P. ; Turner, F.C. ; Jourette, W.W.
Chemical studies on normal and malignant tissues. IV ; The melanine containing pseudo-globuline of malignant melanoma of mice.
Journ. of nat. Inst. of Cancer, 1: 377, 1940.
- 9 - Greenstein, J.P.
Chemistry of melanoma. Biology of melanoma.
New-York Academy of Science . Jan. 1948
- 10 - Herman, H. ; Boss, M.B.
Journal of cell. and comp. physiology. 26: 131, 1945.
- 11 - Kanof, N.B.
Newer knowledge of melanine pigmentation and the treatment of melanine disturbances in the skin.
New-York. State Journ. of Med. 55: 31033 Nov. 1955.
- 12 - Kopac, H.G.
Some cyto-chemical aspects of pigmented cells. Biology of melanoma.
N.Y. Academy of Science Jan. 1948.
- 13 - Lerner, A.B.
Melanine pigmentation.
Amer. Journal of Med. 19:902 1955
- 14 - Lerner, A.B. ; Fitzpatrick, T.B.
Biochemistry of melanine formation
Physiological Review 30:91; 1950
- 15 - Mason, H.S.
A classification of melanine. Biology of melanoma.
N.Y. Academy of Science Jan. 1948.

- 16 - Sizer, I.W.
Journal of biological chemistry, 163: 145, 1946.

ASPECT ENDOCRINOLOGIQUE

- 1 - Burch, A.B.
Suppression of the pars intermedia of the pituitary body in *Hyla regilla* by operations upon the gastrula.
Proc. soc. of Exp. Biology and Med. 38:608, 1938.
- 2 - Byrd, B.F. (voir plus loin)
- 3 - Deutsch, S. ; Moscon, H.
Melanine pigmentation and its endocrine control.
New England Journ. of Med. 257:22, 1957
257:268, 1957
- 4 - Geschwind I.I. ; Barnafi, L.
Isolation and structure of M.S.H. from bovine pituitary gland
Journ. of Amer. Chem. Soc. 78:4494, 1956
- 5 - Hogben, L.T. ; Winton, F.R.
Pigmentary effector system
Proc. of Roy. Soc. London 93: 318, 1922.
- 6 - Houssey, B.A. ; Ungar, I.
Action de l'hypophyse sur la coloration des batraciens
Compte-rendu de la Société de Biologie, 91: 318, 1924
- 7 - Lerner, A.B. ; Fitzpatrick, T.B. ; Schizumo, K. ; Mason, H.S.
Am. Arch. of Derm. and Syphil. 70:669, 1954.
- 8 - Lerner, A.B. ; Schizumo, K. ; Bunding, I.
Journal of Clinical endocrinology 3: 353, 1943.

9 - Mouscio Fournier, J.G. ; Cervino, J.M. ; Conti, O.
Melanotrophic hormon and vitiligo
Journal of Clinical endocrinology 3: 353, 1943

10 - Schizume, K. ; Lerner, A.B.
Détermination of melanocytic hormor in urine and blood
Journal of Clinical Endocrinology 14: 1491, 1954.

11 - Smith, P.E.

Expérimental ablation of hypophysis in frog embryo
Science 44: 280, 1916.

12 - Sulman, F.G.
Chromatophorotropic activity of human blood, revue of 1200 cases
Journal of Clinical Endocr. 16: 755, 1956.

13 - Toolan, J.W.
Growth of human mammary adeno carcinoma and melanoma in rats and hamsters.
Proc. of the Amer. Cancer Research 2: 52, 1955.

ASPECT HISTOLOGIQUE

- 1 - Becker, S.W. Jr ; Fitzpatrick, T.B. ; Montgomery, H.
Human melanogenesis; cytology and histology of pigment cells
(melanodendrocyto)
AMA. Arch. of dermat. and syph. 65:511, 1952.
- 2 - Becker, S.W.
Dermatological investigations of melanine pigmentation. Biology of
melanoma.
N.Y. Academy of Science , 1948.
- 3 - Billingham, R.M.
Dendritic cells.
Journ. anat. 82:93
83:109
- 4 - Du Shano, G.P.
The development of pigment cells in vertebrates. Biology of melanoma
N.Y. Academy of Science Jan. 1948.
- 5 - Goldberg, S.A.
The melanoblasts as a mesodermal cell. Biology of melanoma.
N.Y. Academy of Science . Jan . 948.
- 6 - Masson, P.
Pigment cell in man.
N.Y. Academy of Science, Jan. 1948
- 7 - Pincus, H.
Mitotic Division of human melanoblasts
Journ. of Invest. Derm. 13:309, 1949.
- 8 - Rawles, M.E.
Origin of melanophores and their role in the development of color
pattern in vertebrates. .
Physiological reviews 28: 383, 1948.

- 9 - Zimmerman, A. ; Cornbleet, T.

The development of epidermal pigmentation in the negro foetus
Journal of Invest. derm. 11: 383, 1948.

ASPECT HISTORIQUE

- 1 - Hippocrate - Cité par Cholnoky

- 2 - Dupuytren

- 3 - Laennec Cités par Pemberton

- 4 - Carswell

- 5 - Novis

A case of fungoid disease

Edimburg Med. Journ. Oct. 1820:562.

- 6 - Pemberton, O.

Observations on the history, pathology and treatment of cancerous
disease.

Vol. 8, London, 1858.

- 7 - Paget

Lectures on surgical pathology.

Lindsey and Blakiston 1865: 639.

ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE ET HISTOGENESE

1 - Allen, A.C.

A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous melanoma and naevi.

Cancer 2 : 28 1949.

2 - Allen, A.C. ; Spitz, S.

A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis of naevi and melanome.

Cancer 6:1 1953.

3 - Allen, A.C. ; Spitz, S.

Histogenesis and clinico-pathological correlation of naevi and malignant melanoma.

A.M.A. Arch. of derm. and syphilis 69: 150, 1954.

4 - Becker, S.W.

Origin and nature of pigmented naevi (schwannoma)

A.M.A. Arch. of derm. and syphil. 30: 779 1934.

5 - Becker, S.W.

Melanotic neoplasms of the skin

Amer. Journ. of Cancer 22: 17 1934.

6 - Cawley, D.P. ; Rathburn, D; Wheeley, C.E.

Infra-red spectroscopic studies of pigmented tumors

A.M.A. Arch. of derm. and syphil. 70:748, 1954.

7 - Coman, D.R.

Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinoma.

Cancer Research 4: 625, 1944.

8 - Derrier, J.

Le mélanome malin mésenchymateux ou mélanosarcome.

Bull. de l'Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer 14:221, 1925.

- 9 - Dawson, J.W.
The melanoma their morphology and histogenesis
Edimburg Med. Journ. 32:501, 1925.
- 10 - Ewing, J.
Problems of melanoma
British Med. Journ. 2 : 852, 1936.
- 11 - Foyrter, F. (cité par Masson)
Virchows Arch. for path. ant. 301 : 417, 1938.
- 12 - Friedman, H.H. ; Lederer, M.
Melanoblastoma with special reference to metastatic dissemination
Amer. Journ. of Surg. 55:88, 1942.
- 13 - Horowitz, H.
Melanotic tumors, non melanotic melanoepithelioma and their relation
to melanoepithelioma.
Annals of Surgery 87; 917 , 1928.
- 14 - Masson, P.
Anatomie pathologique des naevo-carcinomes.
Paris, Masson et Cie, 1925.
- 15 - Masson, P.
Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses
Ann. d'anatomie pathol. 3:417, 1926.
3:657, 1926.
- 16 - Masson, P.
My conception of cellular naevi.
Cancer 4 : 9, 1951.
- 17 - Soldan, (Cité par Masson)
Arch. for Clin. chir. 59:261, 1899

18 - Spitz, S.

Cutaneous tumors of childhood, disparity between clinical behaviour and histological appearance.

Journ. of the Amer. Med. Woman's Assoc. 6:209, 1951.

19 - Tompkins, V.N.

Cutaneous melanomas, ulceration a prognostic sign.

Cancer 6: 1215, 1953.

20 - Unna, P.G.

(Cité par Masson: Naevi und naevo carcinoma)

Berlin Klin. Wchneschr. 30..14 , 1893

Démonstration de la présence de cellules de mélanomes malins dans le
le courant sanguin.

21 - Engell, H.C.

Cancer cells in the circulating blood.

Acta Chirurgica . Scandinavia 201: 1, 1955.

22 - Melingren, R.A.; Pruitt, J.C.; Del Vecchio, P.R.; Potter, J.F.

Method for cytologic detection of tumor cells in whole blood.

Journal of the Nat. Cancer Institute 80:1203, 1958.

23 - Pruitt, J.C.; Hildborg, A.W. ; Kaiser, R.F.

Malignant cells in peripheral blood

New England Jn. of Med. 259:1161, 1958.

24 - Sandelberg, A.A. ; Moore, G.E.

Examination of peripheral blood for tumor cells.

Jn. of Nat. Cancer Inst. 19:1, 1957.

ASPECT CLINIQUE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES. LES NAEVI

- 1 - Bermann, H. ; Lane, R.A.G. ; Shaffer, B.
Pigmented naevi and malignant melanomas of the skin.
Amer. Journ. of Med. Science 229 : 444 1955.
- 2 - Frank, S.B.
Management of pigmented naevi.
A.M.A. Arch. of derm. and syphil. 69 : 173 1954.
- 3 - Fisher, E.R.
Malignant melanoma of the skin and mucous membranes, malignant blue naevus.
A.M.A. Arch. of derm. and syphil. 74 : 227 1956.
- 4 - Lewis, G.M.
Pigmented naevi. Their relationship to malignant melanomas and treatment.
N.Y. State Journ. of Med. July 1953 P. 1654.
- 5 - Lund, H.Z. ; Stobbe, G.D.
The natural history of pigmented naevus ; factors of age and anatomic location.
Amer. Journ. of Pathology 25 : 1117 1949.
- 6 - Pack, G.T. : Davis J.
Mole.
N.Y. State Journ. of Med. Nov. 1956 P. 3496.
- 7 - Shaffer, B.
Pigmented naevi.
A.M.A. Arch. of derm. and syphil. 72 : 120 1955.
- 8 - Shaffer, B.
Identification of malignant potentialities of melanocytic naevus.
Journ. of the Amer. Med. Assoc. 161 : 1222 1956.

9 - Shaw, C.

Benign pigmented naevi ; a survey of treatment by dermatologist
South Med. Journ. 40 : 1000 1947.

10 - Traub, E.F. ; Keil, H.

The common mole ; its clinico-pathological relations and the ques-
tion of malignant degeneration.

A.M.A. Arch. of dermat. and syphil. 41 : 214 1940.

Facteur âge

11 - Allen, A.O.

Juvenile melanoma and malignant melanoma

Surg. gyn. and Obst. June 1957 P. 753.

12 - Mac Whorter, H.E. ; Figi, F.A. ; Woolner, L.B.

Treatment of juvenile melanoma and malignant melanoma in children.

Journ. of the Amer. M.E.O. Associat. 156 : 695 1954.

13 - Mac Whorter, H.E. ; Woolner, L.B.

Pigmented naevi, juvenile melanoma and malignant melanoma in chil-
dren.

Cancer 7 : 564 1954.

14 - Pack, G.T.

Prepubertal melanoma

Surg. gyn. and obst. 88 : 374 1948.

15 - Spitz, S.

Melanoma of childhood

Amer. Journ. of Pathology 24 : 591 1948.

Rapport de cas de mélanomes malins pré-pubertaires : - (Cité par
Spitz).

- 16 - Coe, H.E. Northwestern Med. 24 : 181 1925.
- 17 - Coffey, R.G. et ~~Barkley~~, W.T. Journ. Amer. Med. Assoc 147 : 846 1951
- 18 - Mac Donald, E.J. N.Y. Academy of Science 1948.
- 19 - Milian, G. ; Perin, L. ; Brunel, G. Revue Franç. de Derm. et Syphil. 13 : 491 : 1934.
- 20 - Perin, L. ; Blaire, G. Bull. Soc. Franç. de Derm. et syphil 39 : 1327 32.
- 21 - Roussio, P.E. Radiology 48 : 15 1947.
- 22 - Sweet, L.K. ; Connerty, H.V. Amer. Journ. of diseases of child. 62 : 1029 1941.
- 23 - Truax, K.F. ; Page, H.G. ; Ann. Surg. 137 : 255 1953.
- 24 - Webster, J.P. ; Stevenson, T.W. ; Stout, A.P. Surg. Clinics of North. America 24 319 1944.
- 25 - Williams, H.V. Cancer 7 : 163 1954.

Facteurs raciaux

- 26 - Charache, H.
Malignant melanoma in the american negro
N.Y. State Journ. of Med. June 1950 P. 1369
- 27 - Hewer, T.E.
Malignant melanoma in the colored races
Journ. of path. and bacter 41 : 473 1935.

- 28 - Morris Jr., C. ; Horn, Jr R.C.
Malignant melanoma in the negro
Surgery 29 : 223 1951.

Rapport sur des cas de mélanome chez les nègres (cités par Morris
et Horn

- 29 - Baxter, H. Canad. Med. a. Journ. 41 : 350 1939.
- 30 - Des ligneris, M.J.A. Journ. of the Med. Assoc., South Africa
- 31 - Imler, A.F. : Underwood, J.W. South Surg. 13 : 61 1947.
- 32 - Matas, R. Tr. Am. S.A. 14 : 483 1896
- 33 - Muelling, R.J. Milestones of Surgery 103 : 359 1948.
- 34 - Muelling, R.J. ; Burdette, J.W. Zoologica 35 : 12 1950.
- 35 - Sequeira, J.H. ; Vint, F.W. Brit. Journ. of Derm. 46 : 361 1934.
- 36 - Winsett ; M. Texas State Journ. of Med. 43 : 631 1948.

Autres : Facteurs endocriniens, grossesse et transmission

- 37 - Goldman, L. ; Richfield, D.F.
Effect of corticotropine and cortisone on the development of pig-
mented naevi.
Journ. of the Ameri. Med. Assoc. 147 : 941 1951.
- 38 - Pack, G.T. ; Scharnagel, I.M.
Pregnancy and prognosis for malignant melanoma
Cancer 4 : 324 1951.

39 - Reynolds, A.G.

Placental metastasis of malignant melanoma. Report of case.
Obst. and Gyn. 6 : 205 1955.

Cas de transmission placentaire de mélanomes (rapportés par Reynolds et Pack). -

40 - Byrd, B.F. ; Mac Ganity, W.J. South Med. Journ. 47 : 196 1954.

41 - Holland, E. Gynécologie et Obstétrique 28 : 524 1933.
Journ. of Obst. and gyn. of the Brit. Emp. 56 : 529 1949

42 - Dargeon, H.W. : Eversol, J.W. : Del Duca. Cancer 3 : 299 1950.

43 - Weber, F.P. ; Schwartz, E. ; Hellenschmidt, R. Brit.
Emed. Journ. 1930, P. 537.

Localisation des mélanomes ; sièges rares.

44 - Pack, G.T. : Lenson, N. ; Gerber, D.M.
Regional distribution of moles and melanomas
Arch. of Surg. 65 : 852 1952.

45 - Pack, G.T.
A clinical study of pigmented naevi and melanomas. Biology of melanoma.
N.Y. Academy of Science 1948.

45 - Gatch, W.D. Sein - Arch. of Surg. 73 : 266 1956.

46 - Walsh, S.T. Vésicule biliaire - Cancer 9 : 518 1956.

47 - Kazmann, H.A. Vésicule biliaire - Amer. Journ. of Surg. 92 : 469 1956.

48 - Boyd, D.P. et al. Oesophage - Cancer 7 : 266 1954.

- 49 - Flemming, P.C. : Van der Merwe, S.B. Oesophage - Brit. Journ. Surg. Sept. 1958.
- 50 - Jorgensen Glande Parotide - Amer. Journ. of Surg. 87 : 275 1954.
- 51 - Moore, E.S. ; Martin, H. Bouche et voies respiratoires - Cancer 8 : 1167 1955.
- 52 - Curtiss, C. Larynx - Cancer 8 : 961 1955.
- 53 - Baxter, H. Bouche - Canad. Med. Assoc. Journ. 41 : 350 1949.
- 54 - Chandhry, A.P. ; Hampel, A. ; Gorlin, R.G. Bouche - Cancer 11 : 923 1958.
- 55 - Othen, C.B. Ovaires - Amer. Journ. of Surg. 55 : 160 1942.
- 56 - Marcial-Rojas, R.A. Ovaires (CYST DERMIQUE) Cancer 9 : 523 1956.
- 57 - Simmons, R.J. Vagin et col utérin - Amer. Journ. of Obst. and Gyn. 71 : 1137 1956.
- 58 - Bevine, M.F. Intestin grêle - Radiology 65 : 749 1955.
- 59 - Roberts, D.I. Anus - Brit. Med. Journ. April 1956 P. 903
- 60 - Probststein, J.G. Rectum et anus - Arch. of Surg. 75 : 253 1957.
- 61 - Raven, R. Rectum et anus - Proc. Roy. Soc. of Med. 41 : 469 1948.
- 62 - Braastadt, F.W. et al. Rectum et anus - Surg. 25 : 82 1949.
- 63 - Wheelock, M.C. Vessie - Journ. of Urology Balt. 48 : 628 1942.

- 64 - Upton, J.R. Uretre féminin - West. G.N. of surg. OBST. T.Y.N.
66 : 1958.
- 65 - Abrams, M. Uretre femelle - Jn. of Urology 74 : 371 1955.
- 66 - Mr. Burney, R.P. ; Bale, C.F. Uretre féminin - Surg. 37 : 973 195^e.
- 67 - Perkinson, N.G.
Melanoma arising in a café au lait spot and neuro fibroma
Amer. Journ. of Surg. 93 : 1018 1957.
- 68 - Trueblood
The girl who turned black
Northwestern Journ. 46 : 199 1947.

Melanomes et Xeroderma Pigmentosum

- 69 - Nicolas, J. ; Favre, M. ; Du Pasquier, D.
Du cancer mélanique dans la xeroderma pigmentosum.
Ann. de Derm. et Syph. 8 : 457 1927.
- 70 - Földvari, F.
Métastases sarcomateuses hépatiques de xeroderma pigmentosum
Acta Derm. et Syphil. 15 : 253 1934.
- 71 - Van Patter, H.T. Melanoma occurring in xeroderma pigmentosum
Cancer, Sept. 1953 P. 942.
- 72 - Moore, C.
Xeroderma pigmentosum showing common skin cancer and melanoma
Cancer 7 : 377 1954.

THERAPEUTIQUE ET STATISTIQUES

1 - Ackerman, L.V.

Malignant melanoma and pathological analysis of 75 cases
Amer. Journ. of Clin. Path. 18 : 602 1948.

2 - Ackerman, L.V.

Malignant melanoma of the skin
Texas Journ. of Med. 45 : 735 1949.

3 - Adair, F.E.

Mélanomes sous-unguéaux et leur diagnostic différentiel
Bull. de l'Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer 19 : 549 1930.
Sub-Ungual melanomas
Surgery 5 : 47 1939.

4 - Adair, F.E.

Treatment of melanomas, report of 400 cases.
Surg. Gyn. and Obst. 27 : 406 1936.

5 - Affleck, D.E.

Melanomas.
Amer. Journ. of Cancer 27 : 120 1936.

6 - Amadon, P.D.

Electro-coagulation of melanomas and its dangers
Surg. Gyn. and Obst. 56 : 943 1933.

7 - Bateman, J.C.

Chemotherapy of solid tumors with triethylenethiophosphoramid.
New England Journ. of Med. 252 : 879 1955.

- 8 - Becker, W.S.
Pitfalls in the diagnosis and treatment of malignant melanomas
A.M.A. Arch. of dermat. and syph. 69 : 11 1954.
- 9 - Berger, P.
L'amputation du membre supérieur dans la continuité du tronc.
Masson et Cie, Paris 1887.
Revue de chirurgie, 18 : 861 1898.
- 10 - Bocher, R.J. ; Pack, G.T.
Malignant melanomas of the feet and hands.
Surg. 42 : 1084 1957.
- 11 - Bower, R.F.
Quarternectomy, its applications in malignant melanoma
Surg. 26 : 523 1949.
- 12 - Butterworth, T. ; Klauder, J.V.
Malignant melanomas arising in moles. Report of 50 cases.
Journ. of amer. Med. Assoc. 102 : 739 1934.
- 13 - Cade, S.
Malignant melanomas
Brit. Med. Journ. Jan. 1957 P. 5011.
- 14 - Catlin, D.
Melanomas of the skin of the head and neck.
Ann. of Surg. 149 : 796 1954.
- 15 - Conway, H. ; GRIFFITH, B.H.
Carcinolytic effects of triethylenephosphoramid (TEPA) and triethylenethiophosphoramid. (Thio TEPA) on malignant melanomas
Cancer Research 95 : 994 1958.

- 19 - Daland and Holmes, J.A.
Malignant melanoma
New England Journ. of Med. 220 : 651 1939.
- 20 - De Cholnocky, T.
Malignant melanoma. Clinical study of 117 cases.
Ann. of Surg. 113 : 392 1941.
- 21 - Decker, A.M. ; Chamneas, J.T.
Melanocarcinoma of the plantar surface of the foot
Surgery 29 : 731 1951.
- 22 - Driver, J.R. ; Mc. Vicar, D.N.
Cutaneous melanomas. Clinical study of 60 cases.
Journ. of the Amer. Med. Assoc. 121 : 413 1943.
- 23 - Ellis, F.
Radiosensitivity of malignant melanoma
Brit. Journ. of Radiol. 12 : 327 1939.
- 24 - Gage, M. ; Dawson, W.
Malignant melanoma
Ann. of Surg. 133 : 772 1951.
- 25 - Gilston, R.J.
Clinical and pathological studies of malignant melanoma.
N.Y. State Journ. of Med. April 1952 P. 1015.
- 26 - Gordon Taylon, G.A.
Further review of interinnomino abdominal operations. 11 personal cases.
Brit. Journ. of Surg. 27 : 643 1940.
- 27 - Gumport, S.L. : Meyer, H.W.
An improved radical grein dissection (Technique) for malignancy
Surg. 38 : 660 1955.

- 28 - Gumport, B.L. ; Wright, J.C. ; Golomb, F.M.
The treatment of advanced malignant melanoma with triethylenethiophosphoramide.
Ann. of Surg. 147 : 232 1958.
- 29 - Hall, J.A. ; Phillips, C. ; White, R.R.
Melanoma, a study of 222 cases.
Surg. Gyn. and Obst. Aug. 1952 P. 184.
- 30 - Handley, W.S.
Lancet 1 : 927 1907.
- 31 - Hovnanian, A.P.
Radical ilio inguinal lymphatic dissection
Ann. of Surg. 125 : 520 1952.
- 32 - Johnson, R.E.
Occult lymphatic metastases in malignant melanoma.
Ann. of surg. 146 : 931 1957.
- 33 - Kory, R.C. ; Tucka, R.G. ; Meneoly, G.R.
Radio-active Iodine in malignant melanoma
Amer. Journ. of Roentgenology 72 : 119 1954.
- 34 - Leriche, R. ; Stulz, E.
Remarque sur la technique de désarticulation interinnomino abdominale.
Presse Med. 44 : 65 1936.
- 35 - Leriche, R. : Stulz, E.
Désarticulation interinnomino abdominale pour sarcomes diffus du fémur.
Mém. de l'Acad. de Chirurgie 64 : 31 1938.
- 36 - Lund, R.H. ; Ihnen, M.
Malignant melanoma, Clinical and pathological analysis of 93 cases
Surgery 38 : 652 1955.

37 - Mc. Donald, E.J.

Malignant melanoma in Connecticut. Biology of melanoma ?
N.Y. Academy of Science 1948.

38 - Mc. Cune, W.S.

Malignant melanoma. 40 cases treated by radical resection.
Ann. of Surg. 130 : 318 1949.

39 - Mc. Cune, W.S. ; Letterman, G.S.

Malignant melanoma. 10 years results after excision and regional
node resection.
Ann. of Surg. 141 : 901 1955.

40 - Marcus, R. ; Rothblat, J.

Diagnostic and therapeutic use of radio-active isotopes.
Application in malignant melanoma.
Brit. Journ. of Radiology 23 : 541 1950.

41 - Masson, H.S. ; Peterson, E.W. ; Frisch, A. ; Karens, H.

Melanoma ; chemotherapy. Some properties of anti-melanine Gamma-glo-
buline.
Cancer Research 14 : 648 1964.

42 - Meyer, H.W.

Malignant melanoma. Importance of early aggressive treatment.
Surgery 41 : 335 1957.

43 - Meyer, H.W. ; Gumport, S.L.

Malignant melanoma. Appraisal of the disease and analysis.
Ann. of Surg. 138 : 645 1954.

44 - Mohs, F.E.

Chemosurgical treatment of melanoma
A.M.A. Archives of Derm. and Syph. 62 : 269 1950.

- 45 - Morton, J.J.
Hinguarter amputation
Ann. of Surg. 115 : 628 1942.
- 46 - Nathanson, L.T. ; Welsh, C.E.
Life expectancy and incidence of malignant disease.
Amer. Journ. of Cancer 31 : 457 1937.
- 47 - Obregon, G. ; Greenberg, S.D.
Malignant melanoma of the head and neck
Ann. of O.R.L. 67 : 909 1959.
- 48 - Odel, H.M. ; Montgomery, H. ; Horton, B.P.
Diffuse melanosis secondary to malignant melanoma
Proc. Staff meeting of the Mayo Clinic. 12 : 742 1937.
- 49 - Pack, G.T.
A note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis
A.M.A. Archives of Derm. and Syph. 62 : 694 1950.
- 50 - Pack, G.T. ; Ehrlich, H.E. ; Gentile, F.C.
Radical amputations of the extremities in the treatment of cancer
Surg. Gyn. and Obst. 84 : 1105 1947.
- 51 - Pack, G.T. ; Ehrlich, H.E.
Exarticulation of the lower extremity for malignant tumors.
Ann. of Surg. 123 : 965 1946.
Ann. of Surg. 124 : 11 1946.
- 52 - Pack, G.T. ; Mc. Neer, G. ; Coley, B.L.
Interscapulothoracic amputations for malignant tumors of the upper
extremities.
Surg. Gyn. and Obst. 74 : 161 1942.

- 53 - Pack, G.T. ; Gerber, D.M. ; Scharnagel, I.M.
End result in the treatment of malignant melanoma, Report of 1190 cases.
Ann. of Surg. 136 : 905 1952.
- 54 - Pack, G.T. ; Scharnagel, I.M. ; Gerber, D.M.
Treatment of malignant melanoma in the skin.
Surg. clinics of North America April 1953 P. 517.
- 55 - Pack, G.T. ; Scharnagel, I.M. ; Morfit, M.
The principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma.
Surg. 17 : 849 1945.
- 56 - Pack, G.T. ; Scharnagel, I.M. ; Perzic, S.L.
Treatment of malignant melanoma. Report of 862 cases.
California Med. 66 : 283 1947.
- 57 - Padovani
Amputation interinnomino abdominale pour ostéosarcome du fémur.
Mem. de l'Académie de Chir. 65 : 361 1939.
- 58 - Pollack, R.S.
Surgery of malignant melanoma
Mod. Med. Sept. 1955 P. 133.
- 59 - Preston, F.W. ; Caley, C.J.
Controversial aspect of the management of malignant melanoma
Surg. Clinics of North America Feb. 1958 P. 183.
- 60 - Preston, F.W. ; Powers, R.C. ; Clark, T.H. ; Walsh, W.S.
Malignant melanoma. Treatment and end result in 225 cases.
Arch. of Surg. Sept. 1954 P. 385.

- 61 - Pringle, J.H.
Edimburg Med. Journ. 23 : 496 1908.
- 62 - Rottman, P.
Radiation-therapy for malignant melanoma
Amer. Journ. of Roentgenology 67 : 286 1952.
- 63 - Ricard et Clavol.
Amputation interinnomino abdominale
Lyon Chirurgical 35 : 81 1938.
- 64 - Royster, H.P. ; Baker, L.M.
Management of malignant melanoma
Ann. of Surg. 145 : 888 1957.
- 65 - Ryan, R.F. ; Kromontz, E.T. ; Creech Jr., O.
Selective perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic
agents using extra-corporeal circuits.
Surg. Forum 8 : 158 1958.
- 66 - Ryan, R.F. ; Kromontz, E.T. ; Creech, Jr. O.
Treatment of melanomas with isolation perfusion techniques.
Journ. of the Amer. Med. Assoc. 169 : 339 1959.
- 67 - Stewart, F.W.
Radiosensitivity of tumors.
Arch. of Surg. 27 : 979 1933.
- 68 - Stewart, D.E. ; Hay, L.J. ; Varco, R.L.
Malignant melanoma. 92 cases treated.
International Abstracts of Surgery 97 : 209 1953.
- 69 - Sylvon, B.
Malignant melanoma of the skin. Report of 341 cases
Acta Radiol. 32 : 33 1943.

- 70 - Swordlow, M.
Naevi ; a problem of misdiagnosis
Amer. Journ. of clinical pathology 22 : 1054 1952.
- 71 - Tomkins, V.N.
Cutaneous melanoma
Cancer 6 : 1215 1953.
- 72 - Tullis, J.L.
Triethylenethiophosphoramid in the treatment of disseminated melanoma.
Journ. of the Amer. Med. Assoc. 166 : 37 1958.
- 73 - Vogler, W.R. ; Perdue, G.D. ; Wilkins, S.A.
Clinical evaluation of malignant melanoma
Surg. Gyn. and Obst. 106 : 586 1958.
- 74 - Webster, J.P. ; Stevenson, T.W.
Surgical treatment of malignant melanoma of the skin
Surg. Clinics of North America 24 : 319 1944.
- 75 - Willis, R.A.
Spread of tumors in the human body
J.A. Churchill Ltd. London 1933.
- 76 - Wilson, R.
Malignant melanoma follow-up study
Western Journ. of Surg. Obst. and Gyn. 66 : 29 1958.
- 77 - Wilson, P.
Radio-active 1-131 in the treatment of melanocarcinoma with metastasis.
Résumé des communications du 11ème Congrès International de Biologie 1952.

78 - Wright, C.J.E.

Prognosis in cutaneous and ocular melanoma. Study of 222 cases
Journ. of Pathology and Bacteriology 61 : 507 1949.

79 - Dickson, R.J.

Malignant melanoma. A combined surgical and radiotherapeutic
approach.

Amer. Journ. of Roentgenology 79 : 1063 1958.

Cas de régression spontanée.

80 - Allen, A.P. Brit. Journ. of Med. Oct. 1955 P. 1057.

81 - Bennett, W.H. Lancet 1 : 3 1899.

82 - Galgano, A.G. Journ. of the Amer. Med. Assoc. 152 : 518 1953.

83 - Lovison, B. Brit. Journ. of Med. Feb. 1955 P. 458.

84 - Summer, Cancer 6 : 1040 1953.

85 - Daland, E.M.

Malignant melanoma, personal experience with 170 cases
New England Journ. of Med. 260 : 453 1959.

